Зміст Contents

МЕДИЧНІ НАУКИ		
Огляди літератури		
Іваницька Т. А., Казаков Ю. М., Петров Є. Є., Бурмак Ю. Г. Сучасні дані щодо напрямів терапії есенціальної гіпертензії у хворих із метаболічним синдромом і COVID-19 та визначення можливостей запобігання розвитку віддалених ускладнень	6	***Ivanytska T. A., Kazakov Yu. M., Petrov Ye. Ye., Burmak Yu. G.*** Current Data on the Directions of Therapy of Essential Hypertension in Patients with Metabolic Syndrome and COVID-19 and Possibilities for Prevention of Long-Term Complications
Маража І. О., Назарова Д. І., Крамар С. Б. Сучасні препарати в лікуванні цукрового діабету 2 типу	15	***Marazha I. O., Nazarova D. I., Kramar S. B.*** Modern Drugs in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus
Походенько-Чудакова И. О. Обоснование целенаправленных исследований по разработке диагностических и дифференциально-диагностических тестов, применяемых при хронических сиалоаденитах. Обзор литературы	22	***Pohodenko-Chudakova I. O.*** Substantiation of Targeted Research on the Development of Diagnostic and Differential-Diagnostic Tests Used in Chronic Sialoadenitis. Literature review
Хіра Х. С., Нажар С. С. Х. Передумови до використання методу Рейкі у фізичній терапії	28	***Heera H. S., Najar S. S. H.*** Prerequisites for Using the Reiki Method in Physical Therapy
Експериментальна медицина і морфологія		
Григор'єва П. В. Морфометрична характеристика стегнових кісток у плодів людини	38	***Hryhorieva P. V.*** Morphometric Characteristics of the Thigh Bone in Human Fetuses
Косова М. С., Пашинская Е. С. Оценка репродуктивной способности самцов крыс при остром токсоплазмозе	44	***Kosova M. S., Pashinskaya E. S.*** Evaluation of the Reproductive Ability of Male Rats in Acute Toxoplasmosis
Стельмах Г. Я., Хмара Т. В., Марчук О. Ф., Кіюн І. Д., Візнюк В. В., Попович А. І. Метод макромікроскопічного препарування для встановлення фетальної анатомічної мінливості грудної аорти	50	***Stelmakh G. Ya., Khmara T. V., Marchuk O. F., Kiiun I. D., Vizniuk V. V., Popovych A. I.*** Method of Macromicroscopic Preparation for Determination of Fetal Anatomical Variability of the Thoracic Part of the Aorta
Тюлєнєва О. А. Гістохімічне дослідження процесів окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу в ендотелії судин міометрію у проекції плацентарного ложа матки при залізодефіцитній анемії вагітних	58	***Tiulienieva O. A.*** Histochemical Study of the Processes of Protein Oxidative Modification and Limited Proteolysis in the Endothelium of Myometrial Vessels in the Projection of the Utero-Placental Bed during Iron-Deficiency Anemia in Pregnancy
Клінічна медицина		
Алджабалі М. А. Закономірності зміни концентрацій ІЛ-17А, ІЛ-10 та ІЛ-2 у крові людей із гніздовою алопецією до та після лікування збагаченою тромбоцитами плазмою	64	***Aljabali M. A.*** Regularities of Change Concentrations of Interleukin-17A, Interleukin-2 and Interleukin-10 in the Blood of People with Alopecia Areata before and after Treatment with Platelet-Rich Plasma
Баларабе У., Лесовая А. В. Анализ ипсилатеральной адренальной патологии у пациентов с почечно-клеточным раком	70	***Balarabe U., Lisova G. V.*** Analysis of Ipsilateral Adrenal Pathology in Patients with Renal Cell Cancer
Белов О. О. Деякі предиктори депресивних розладів у контексті клінічного патоморфозу	77	***Belov O. O.*** Some Predictors of Depressive Disorders in the Context of Clinical Patomorphosis

Данюк І. О., Риндіна Н. Г. Імунно-запальні предиктори розвитку діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією	83	***Daniuk I. O., Ryndina N. G.*** Immune-Inflammatory Predictors of Diastolic Dysfunction of Left Ventricle in Patients with Rheumatoid Arthritis Combined with Hypertension
Лях О. І., Товт-Коршинська М. І., Дербак М. А. Клінічна характеристика поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гастроезофагальної рефлюксної хвороби	91	***Liakh O. I., Tovt-Korshynska M. I., Derbak M. A.*** Clinical Characteristics of the Combined Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Gastroesophagal Reflux Disease
Мескаль А. М. Застосування топічного такролімуса у хворих із екземою рук з урахуванням ступеня тяжкості дерматозу, деяких показників цитокінового профілю, вмісту вітаміну д та генетичного поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора	99	***Methkal A. M.*** Topical Tacrolimus in Patients with Hands Eczema Taking into Account the Severity of Dermatoses, Some Cytokine Profile Indicators, Content of Vitamin D and Genetic Polymorphism of the Glucocorticoid Receptor Gene
Радченко О. М., Федик О. В. Клінічно-патофізіологічне фенотипування хронічного обструктивного захворювання легень	105	***Radchenko O. M., Fedyk O. V.*** Clinical and Pathophysiological Phenotyping of Chronic Obstructive Pulmonary Disease
Ратчик В. М., Турицька Т. Г., Олійников Г. В. Інвазивна та неінвазивна діагностика фіброзу підшлункової залози у хворих з ускладненими формами хронічного панкреатиту	111	***Ratchyk V. M., Turytska T. G., Oliinykov G. V.*** Invasive and Non-Invasive Diagnosis of Pancreatic Fibrosis in Patients with Complicated Forms of Chronic Pancreatitis
Храмцова І. О., Дербак М. А. Маркери імунного запалення у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки коморбідну із хронічним обструктивним захворюванням легень	119	***Khramtsova I. O., Derbak M. A.*** Markers of Immune Inflammation in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Combination with Chronic Obstructive Pulmonary Disease
Соціальна медицина та організація охорони здоров'я		
Чечотіна С. Ю., Сидоренко А. Г., Кундій Ж. П., Луценко Р. В., Дев'яткіна Н. М. Актуальні питання вакцинації медичних працівників	126	***Chechotina S. Yu., Sydorenko A. H., Kundiy Zh. P., Lutsenko R. V., Deviatkina N. M.*** Topical Issues of Vaccination of Health Professionals
Стоматологія		
Ковпак Л. В., Лещук Є. С., Лещук С. Є., Маслюк М. В., Мартинець М. Я., Ружицька О. В. Клініко-лабораторне обгрунтування удосконалення методу лікування фурункулів та карбункулів щелепно-лицевої ділянки	134	***Kovpak L. V., Leschuk Ye. S., Leschuk S. Ye., Maslyuk M. V., Martynets M. Ya., Ruzhytska O. V.*** Clinical and Laboratory Substantiation of Improvement of the Treatment Method of Boils and Carbuncles of Maxillofacial Area
Фізична терапія та ерготерапія		
Вітомський В. В. Вплив респіраторного компоненту на задоволеність фізичною терапією після кардіохірургічних втручань	142	***Vitomskyi V. V.*** The Influence of Respiratory Component on Satisfaction with Physical Therapy after Cardiosurgical Interventions
Куравська Ю. С. Корекція порушень рухової дієздатності засобами фізичної терапії у жінок, які перенесли кесарів розтин	149	***Kuravskaya Yu. S.*** Correction of Motor Disability Impairments by Physical Therapy Means in Women after Cesarean Section
Гуманітарні питання медицини і проблеми викладання у вищій школі		
Єрошенко Г. А., Клепець О. В., Передерій Н. О., Улановська-Циба Н. А., Ваценко А. В. Аналіз дистанційної форми навчання іноземних студентів під час карантину	158	***Yeroshenko G. A., Klepets O. V., Perederii N. O., Ulanovska-Tsyba N. A., Vatsenko A. V.*** Analysis of Distance Learning for Foreign Students during Quarantine

БІОЛОГІЧНІ НАУКИ		
Гложик І. З. Біохімічні маркери вільнорадикального окиснення та обміну ліпідів у щурів з ожирінням, йододефіцитом та ожирінням у поєднанні з йододефіцитом	166	***Hlozhyk I. Z.*** Biochemical Markers of Free Radical Oxidation and Lipid Exchange in Rats with Obesity, Iodine Defficiency and Obesity in Combination with Iodine Defficiency
Гринцова Н. Б., Романюк А. М. Довготривалий вплив забруднювачів водного середовища (важких металів) на морфофункціональний стан гіпофіза статевозрілих щурів	172	***Hryntsova N. B., Romanyuk A. M.*** Long-term Effect of Water Pollutants (Heavy Metals) on the Morphofunctional State of the Adult Rat's Pituitary Gland
Колосова І. І., Слесаренко О. Г., М'ясоїд Ю. П., Ковтуненко Р. В., Тітов Г. І., Рукавишникова Д. К., Евтушенко Н. В. Експериментальна оцінка ембріотоксичних ризиків кадмію хлориду при ізольованому введенні та у поєднанні з солями цитрату і нанокомпозитом на його основі	179	***Kolosova I. I., Slesarenko E. G., Myasoyed Yu. P., Kovtunenko R. V., Titov G. I. , Rukavishnikova D. K. , Evtushenko N. V.*** Experimental Estimation of Embryotoxic Risks of Cadmium Chloride with Isolated Administration and in Combination with Salts of Citrate and Nanocomposite on its Basis
Ляшевич А. М., Лупаїна І. С., Макарчук М. Ю. Вплив корвітину на склад холатів жовчі самців щурів в умовах хронічного соціального стресу	186	***Liashevych A. M., Lupaina I. S., Makarchuk M. Yu.*** The Influence of Corvitin on the Cholates Content in the Male Rats' Liver under the Conditions of Chronic Social Stress
Островська С. С., Шаторна В. Ф., Слесаренко О. Г., Герасимчук П. Г., Топка Е. Г., Алексєєнко З. К., Люлько І. В., Коссе В. А. Вплив свинцю на репродуктивне здоров'я чоловіків	193	***Ostrovska S. S., Shatorna V. F., Slesarenko O. G., Gerasymchuk P. G., Topka E. G., Alekseenko Z. K., Lyulko I. V., Kosse V. A.*** Impact of Lead on Reproductive Health of Men
Фогел І. І., Кривцова М. В., Бугір Й. Й. Антибіотикорезистентність. Масштаби та актуальність досліджень циркуляції антибіотикорезистентних ізолятів серед дітей	199	***Fohel I. I., Kryvtsova M. V., Bugir Y. Y.*** Antibiotic Resistance. Scale and Relevance of Studies of the Antibiotic-Resistant Isolates Circulation among Children
ФІЗИЧНЕ ВИХОВАННЯ І СПОРТ		
Медико-біологічні аспекти підготовки спортсменів		
Андрєєв В. І., Случак О. І., Андрющенко М. І., Маєр В. Я. Позитивний вплив ексергеймінгу на відновлення після стресу та метаболічний еквівалент задач для спортсменів і геймерів на прикладі екстер'єрних мобільних ігор	208	***Andreev V. I., Sluchak O. I., Andryushchenko M. I., Maer V. Ya.*** Positive Impact of Exergaming on Recovery from Stress and Metabolic Equivalent of Tasks for Athletes and Gamers (on the Example of Outdoor Mobile Games)
Глухов І. Г., Пітин М. П., Дробот К. В., Глухова Г. Г. Зміни функціональних показників студенток за підсумками реалізації індивідуально-мотиваційних рівнів системи навчання плавання	217	***Hluhov I. H., Pityn M. P., Drobot K. V., Hluhova H. H.*** Changes in the Functional Indicators of Female Students Based on the Implementation of Individual and Motivational Levels of the Swimming Training System
Кіченок Н. В. Характеристика психологічних особливостей тенісистів 16-18 років	226	***Kichenok N. V.*** Psychological Characteristics of 16-18-Year-Old Tennis Players
Улізько В. М., Крижанівський В. Р., Захаркевич Т. М., Бєлявський І. Л. Стан серцево-судинної системи кваліфікованих спортсменок з настільного тенісу на етапі змагальної діяльності	231	***Ulizko V. M., Kryzhanivsky V. R., Zakharkevich T. M., Belyavsky I. L.*** The State of the Cardiovascular System of Qualified Table Tennis Athletes at the Stage of Competitive Activity
Теоретико-методичні аспекти фізичного виховання і спорту		
Тарасова Г. К. Зміни показників позної стійкості тіла спортсменів, що спеціалізуються в бальних танцях, під впливом тренувальних навантажень і змагальної діяльності	237	***Tarasova H. K.*** Changes in the Indicators of Postural Stability of the Body of Athletes Specializing in Ballroom Dancing under the Influence of Training Loads and Competitive Activity

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.26693/jmbs06.04.006
УДК 616.9:616-008.9-085

Іваницька Т. А.[1], Казаков Ю. М.[1], Петров Є. Є. [1], Бурмак Ю. Г. [2]

СУЧАСНІ ДАНІ ЩОДО НАПРЯМІВ ТЕРАПІЇ ЕСЕНЦІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ І COVID-19 ТА ВИЗНАЧЕННЯ МОЖЛИВОСТЕЙ ЗАПОБІГАННЯ РОЗВИТКУ ВІДДАЛЕНИХ УСКЛАДНЕНЬ

[1]Полтавський державний медичний університет, Україна
[2]Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Стаття включає інформацію про дані щодо напрямків терапії пацієнтів з первинною артеріальною гіпертензією та проявами метаболічного синдрому та їх ефективності у запобіганні розвитку віддалених ускладнень перенесеного COVID 19.

Пандемія гострого респіраторного синдрому, викликана SARS-CoV-2, вимагає змін в підході до лікування та профілактики метаболічного синдрому та есенціальної гіпертензії, оскільки наявність цієї коморбідності погіршує перебіг та прогноз інфекційного захворювання. Висвітлено окремі патогенетичні зв'язки, що пов'язують ці патологічні стани. Наголошується на ключовій ролі збалансованого та здорового харчування, як складової здорового способу життя, у підтримці оптимального функціонального стану серцево-судинної системи підкреслюються конкретні зміни. Також зазначено, що перебіг інфекційного захворювання викликаного SARS-CoV-2 у хворих, що страждають на метаболічний синдром є тяжчим та частіше призводить до ускладнень. Оскільки COVID-19 визнаний поліорганною хворобою з широким спектром проявів та появою тривалих віддалених симптомів, проаналізовані дані щодо перебігу цього захворювання у пацієнтів з гіпертензією та метаболічним синдромом. Ендотеліальна дисфункція висвітлена як одна із патогенетичних ланок, що поєднує есенціальну гіпертензію, інсулінорезистентність та атеросклероз, та розглянуті варіанти її корекції.

Приведені стандарти терапії есенціальної гіпертензії та метаболічного синдрому з огляду на пандемію COVID-19. Подана інформація про здатність статинів підвищувати глікемію при тривалому вживанні, особливо у пацієнтів з метаболічним синдромом та запропоновано ряд засобів, що володіють антиоксидантним, вазодилататорним та протизапальним та не викликають підвищення глікемії, зокрема кверцетин. Виявлено його позитивний вплив на рівень артеріального тиску, що передбачає його використання як доповнення до антигіпертензивної терапії. Комбінація кверцетину та вітаміну С розглядається як доповнення до основної терапії при захворюванні COVID-19 та його віддалених ускладнень.

Ключові слова: есенціальна гіпертензія, COVID 19, кверцетин, метаболічний синдром.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Публікація є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики (сімейної медицини) Полтавського державного медичного університету «Особливості перебігу серцево-судинної патології у пацієнтів різної вікової категорії в залежності від наявності компонентів метаболічного синдрому та коморбідних станів, шляхи корекції виявлених порушень та профілактики», № державної реєстрації 0119U1028.

Вступ. Відомо, що в структурі загальної захворюваності населення хвороби серцево-судинної системи посідають одне з провідних місць та є основними причинами летальності, левова частка котрої формує есенціальна артеріальна гіпертензія (ЕГ), котрою страждає понад 1,1 мільярда населення та є тим патологічним станом, що підвищує ризик розвитку захворювань серцево-судинної системи, головного мозку, нирок та певної кількості інших хвороб. Першопричину розвитку ЕГ на сучасному етапі визначити неможливо, проте наголошується на багатофакторності чинників, серед яких вказано на генетичних та екологічних факторах [1, 2]. Наголошуючи на ключовій ролі збалансованого та здорового харчування, як складової здорового способу життя, у підтримці оптимального функціонального стану серцево-судинної системи підкреслюються конкретні зміни у харчуванні населення, які відбивають наявність

висококалорійного, багатого жирами та вуглеводами харчування із підвищеним споживанням натрію, що за результатами багатьох досліджень асоціюється з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) [3].

Незважаючи на прогрес у розумінні механізмів розвитку та осучаснення фармакотерапії ЕГ, інтервенційні стратегії, що сприяють зниженню рівня артеріального тиску (АТ), ця патологія залишається одним із основних захворювань сьогодення та потребує пошуків нових шляхів у підходах до превенції вказаної патології. В контексті проблеми, що розглядається, слід враховувати дані щодо щорічного зростання кількості пацієнтів з надмірною вагою: за даними ВООЗ у 2016 цей показник становив 1,9 млрд дорослого населення, при цьому більш третини з них (650 млн) мали ожиріння [4].

Зазначимо, що ЕГ і ожиріння, поряд з інсулінорезистентністю (ІР) та порушенням обміну ліпідів, є складовими метаболічного синдрому (МС), відомого як «смертельний квартет», і саме таке поєднання погіршує перебіг і прогноз як його складових, так і такого поєднання загалом. Більш того, це особливо чітко проявилося в умовах наявної пандемії COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, що вимагає пошуку нових підходів до профілактики і лікування ЕГ та компонентів метаболічного синдрому, оскільки простежується як взаємообтяжуючий перебіг цих захворювань, так і погіршення прогнозу загалом.

Метаболічний синдром та ендотеліальна дисфункція

Етіологія метаболічного синдрома достеменно невідома, однак відомі фактори ризику його розвитку, що включають сімейний анамнез, харчування з підвищеним вмістом жирів і простих вуглеводів та зниження фізичної активності. Визначаючи негативний вплив МС на системному і органному рівнях, відмічається, що ІР спричиняє мікроваскулярні пошкодження, порушення функції ендотелію, запалення судинної стінки, підвищення судинного опору, що певним чином відображується на формуванні атеросклерозу та артеріальної гіпертензії як односпрямованого процесу, а ключова роль у патогенезі цих захворювань належить порушенню структури та функції ендотелію. Пов'язано це із тим, що ендотелій є багатофункціональною, гетерогенною, динамічною, метаболічною та секреторно активною системою, яка відіграє важливу роль у контролі судинного тонусу, забезпечуючи регуляцію просвіту судини залежно від швидкості кровотоку й тиску крові на судинну стінку та метаболічних потреб відповідної ділянки тканини тощо [5] і саме цим обумовлені багаторічні дослідження та формування показників, які би оптимально відображали функціональний стан ендотелію [6] та їх оцінку у визначення ендотеліальної дисфункції (ЕД).

Виділяють три основні чинники, що стимулюють ендотеліальні клітини: швидкість кровотоку, циркулюючі та/або «внутрішньостінкові» нейрогормони (катехоламіни, вазопресин, ацетилхолін, брадикінін, аденозин, гістамін тощо), чинники тромбоцитарного походження, що виділяються з тромбоцитів при їх активації (серотонін, АДФ, тромбін) [5]. Реакція різних судин на дію різних релаксуючих і скоротливих вазоактивних речовин може повністю або частково залежати від ендотелію, а може бути й повністю незалежною від ендотелію. Ендотеліальні клітини вузькоспеціалізовані для виявлення різноманітних фізичних, хімічних або механічних подразників, таких як пульсаційні зміни напруги зсуву, спричинені кровотоком, що є ключовим для фізіологічної ауторегуляції судинного тонусу. Крім ключової ролі в регуляції судинного тонусу, здорові ендотеліальні клітини постійно пристосовуються до місцевих потреб і мають важливе значення для підтримки всього судинного гомеостазу, що включає антиоксидантну, протизапальну, профібринолітичну та антикоагулянтну дію. Крім того, у фізіологічних умовах адгезія і міграція лейкоцитів, міграція та розмноження гладких м'язових клітин, секреція судинозвужувальних факторів, агрегація та адгезія тромбоцитів пригнічуються непошкодженим ендотелієм [7].

Таким чином, ендотелій судин є своєрідним органом-мішенню, оскільки клітини цього шару беруть участь в регуляції судинного тонусу, гемостазу, імунної відповіді, синтезі факторів запалення та їх інгібіторів, а також здійснюють бар'єрну функцію.

Атеросклероз і ендотеліальна дисфункція як основна мішень профілактики серцево-судинних захворювань

Враховуючи зв'язок між запаленням та ЕД, що має місце у хворих з атеросклерозом, як складним процесом із множинними факторами ризику, блокування запального процесу може бути одним з напрямів профілактики розвитку та прогресування цього захворювання. Накопичені данні свідчать про те, що дисфункція клітин ендотелію ініціює, прискорює розвиток і прогресування атеросклеротичного процесу та відіграє в ньому ключову роль [8], завдяки чому ЕД і використовувалася як мішень впливу у профілактиці серцево-судинних захворювань. Певну роль в цьому відіграла доведена асоціацією між ЕД та запаленням при МС, цукровому діабеті (ЦД), а також запальних захворюваннях кишечника і ЕГ, при цьому запалення і на даний час визначається як незалежний фактор ризику серцево-судинних захворювань та відіграє головну роль у всіх фазах розвитку атеросклерозу [9].

Стратегія протизапального лікування розглядається як така, що може покращити функцію ендотелію та відігравати важливу роль у профілактиці та лікуванні атеросклерозу. В цьому сенсі необхідно зазначити, що статини, поряд із пригніченням атерогенних фракцій ліпопротеїдів у плазмі крові, продемонстрували протизапальну та антиоксидантну активність стосовно клітин ендотелія, що сприяло зниженню темпів атерогенезу та ступеню серцево-судинного ризику як в експериментальних дослідженнях на тваринах, так і в людській популяції [10]. Поряд із тим, на протязі останніх 10 років з'являються повідомлення про підвищення ризику розвитку ЦД 2 типу у пацієнтів з МС при тривалому систематичному лікуванні статинами [10, 11], проте конкретних механізмів його розвитку встановлено не було, хоча й висловлювалась думка щодо можливості порушення чутливості тканин до інсуліну та виникаючих порушень функціонування β-клітин. Окрім того, наголошувалось на можливості прозапального впливу статинів в умовах зрушеного метаболізму [12], проте дослідженнями останніх років доведено, що підвищення рівня глюкози крові спостерігається і у пацієнтів, які не мали ознак МС і це підвищення не залежало ні від часу прийому, ні від типу молекули засобу [13]. Проте, все ж таки, наявність даних епідеміологічних та патофізіологічних досліджень щодо зв'язку між гіперглікемією та збільшенням серцево-судинної або загальної смертності у хворих на ЦД дозволили рекомендувати більш обережний підхід використання статинів через потенційний ризик опосередкованої ними гіперглікемії та можливість розвитку ЦД [14]. Викладене вище, таким чином, передбачає необхідність подальшого пошуку альтернативи у профілактиці атерогенезу із зниженням ризику розвитку гіперглікемії і особливо - у пацієнтів з МС.

Оскільки запальний процес низької інтенсивності сприяє розвитку та прогресуванню атеросклеротичного процесу, ми звернули увагу на окремі засоби, які можуть володіти інтегральним антиатеросклеротичним ефектом і, зокрема, поліфенольні сполуки природного походження, що активують численні механізми протизапальної активності клітин [15]. Поліфеноли є похідними фенілаланіна, що у своїй структурі містять ароматичні кільця і реактивні гідроксильні групи, біодоступність та висока фармакологічна активність цих препаратів пояснюється подібністю їх структури з активними речовинами організму [16].

Поліфеноли - це велике та неоднорідне сімейство біоактивних молекул, які містяться у численних харчових джерелах. Біофлавоноїди зустрічаються у різних видах рослин: таких як яблука, абрикоси, виноград, сливи, чорниця, ожина, смородина, вишня, цибуля, гострий перець, помідори черрі, шпинат, салат, селера, броколі. Ззазначимо, що кількісне підрахування вжитих поліфенолів - доволі складна задача як через сезонну і географічну мінливість поліфенольного складу харчових продуктів, стиглості їжі під час збирання, її зберігання перед споживанням, так і через обмеження даних про поліфенольний склад їжі. Більше того, поліфеноли мають неоднорідний розподіл в харчових продуктах, зазвичай концентруються у зовнішніх шарах і очищення та/або обробка продуктів може також мати суттєвий вплив на вміст у них поліфенолів.

Поліфеноли володіють кількома біологічними ефектами, включаючи протизапальну, противірусну та протипухлинну активність, гальмування агрегації та адгезії тромбоцитів та вазодилатацію судинної ендотеліальної клітини, що є сприятливими при численних серцево-судинних захворюваннях, в тому числі артеріальній гіпертензії, атеросклерозі та окремих його формах [17]. Показано позитивний вплив дієтичних поліфенолів на маркери факторів серцево-судинного ризику, включаючи рівень АТ, функцію ендотелію і рівень проатерогенних фракцій ліпідів. Висловлено припущення, що позитивний вплив на артеріальну гіпертензію дієтичних поліфенолів опосередковується саме через їх протизапальну та антиоксидантну дію і посилення синтезу оксиду азоту (NO), при цьому протизапальний ефект пов'язаний зі зниженням експресії ядерного фактора-kB (NF-κB), тоді як антиоксидантний ефект - з підвищенням ферментативної активності супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази [18], а зниження АТ при ессенціальній гіпертензії опосередковується саме сукупним впливом цих механізмів [19].

COVID-19 та есенціальна гіпертензія

Розвиток пандемії COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, яка вразила сотні мільйонів людей у всьому світі та спричинила мільйони смертей, призвела до найбільшого падіння середньої тривалості життя з часів Другої світової війни. Використання стандартів лікування на основі доказової медицини COVID-19 (антикоагулянти, кортикостероїди, протизапальні препарати, оксигенаційна терапія та вентиляція), здається, позитивно відбилось на отриманих результатах і переважна більшість хворих одужує спонтанно або після лікування гострої фази. В той же час, зростанням кількості пацієнтів, що одужали від COVID-19, формуються питання подальшої стратегії їх ведення, а першорядним стає питання різнонаправленої реабілітації пацієнтів, що перехворіли на це захворювання. В даний час COVID-19 визнаний поліорганною хворобою з широким спектром проявів і подібно до підгострих вірусних синдромів, опи-

саних у тих, хто видужав від інших вірулентних епідемій коронавірусу, кількість повідомлень про стійкі та тривалі ефекти після перенесеного гострого COVID-19 стає все більше, особливо серед пацієнтів, що були госпіталізовані [20, 21]. Точне визначення цих довготривалих ускладнень, а також тривалість хронічних симптомів після первинного прояву наразі відсутнє, термін «синдром після гострого COVID-19» або «постковідний» синдром був запропонований для визначення симптомів та відхилень, що зберігаються або спостерігаються після 12 тижнів від початку гострого COVID-19 та не можуть бути віднесені до альтернативних діагнозів, а механізми, що призводять до відстрочених ускладнень COVID-19, залишаються нез'ясованими (хоча, ймовірно, вони є різноманітними та викликають зміни в різних органах і системах). Окрім потенційних наслідків початкових пошкоджень органів слід вирішити питання посилюючих факторів, таких як постійне запалення низького ступеня та дисфункція ендотелію [21].

На даний час представлені результати кількох досліджень, що демонструють різноманітність довгострокових ускладнень COVID-19. Навіть якщо частота цих ускладнень не є високою, наявність величезної кількості людей, що була інфікована SARS-CoV-2 дозволяє припустити, що це буде проблемою громадського здоров'я і що призведе до значного споживання ресурсів охорони здоров'я. Крім того, останні дані свідчать про те, що у значної частини пацієнтів з COVID-19 наявні фактори ризику розвитку атеросклерозу, що включають артеріальну гіпертензію, ожиріння, цукровий діабет, а також куріння. Оскільки важка респіраторна вірусна інфекція індукує гіпоксемію та аномальні зміни гемодинаміки, посилена варіабельність АТ може також спричинити серцево-судинні події у пацієнтів із COVID-19 з факторами ризику розвитку атеросклерозу - ці механізми, ймовірно, діють односпрямовано, викликаючи пошкодження серця і судин, що призводить до серйозних клінічних проявів, таких як гострий інфаркт міокарду (ГІМ), шлуночкові аритмії та застійна серцева недостатність [22].

Виходячи з результатів секвенування генів та подібності білків-шипів на поверхні вірусу, подібних до вірусу ГРВІ, новий коронавірус, як вважають, для проникнення в клітину використовує рецептори ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE2) [23, 24]. З урахуванням означеного вище було доведено потенційну корисність використання у лікуванні хворих на ЕГ та COVID-19 інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) та блокаторів рецепторів ангіотензину I типу (БРА). Поряд з тим висловлювалась думка, що вплив на ренін-ангіотензинову систему (РАС) може сприяти посиленню впливу віруса на організм, проте клінічно значущих даних підвищеного ризику діагностики COVID-19 та/або наслідків госпіталізації, пов'язаних із застосуванням ІАПФ або БРА, не спостерігалося. Це дало змогу припустити, що для лікування відповідних пацієнтів немає потреби припиняти або змінювати лікування для зменшення ризику COVID-19 [25, 26], більше того, припинення використання у лікуванні інгібіторів РАС, включаючи БРА, у пацієнтів з нестабільним клінічним станом (ЕГ, серцева недостатність, ГІМ) може призвести до його погіршення стану та підвищення ризику смерті. Подальшими дослідженнями та проведенням багатофакторного аналізу було показано, що жоден з антигіпертензивних засобів, не асоціювався з підвищеним ризиком інфікування COVID-19. Окрема думка була висловлена відносно використання у лікуванні петльових діуретиків: оскільки у досліджуваній популяції петльові діуретики застосовувались частіше у пацієнтів із COVID-19, ніж у групі контролю, це могло бути відображенням наявності серйозних супутніх захворювань (серцева недостатність, порушення функції нирок), тяжкість яких не була адекватно визначена кількісно [27].

COVID-19 та метаболічний синдром

Існуючими даними у відкритому доступі констатовано, що в структурі хворих на COVID-19 у КНР частка артеріальної гіпертензії, серцево-судинних захворювань та діабету у пацієнтів із COVID-19 становила 17,1%, 16,4% та 9,7% відповідно, при цьому частота артеріальної гіпертензії, кардіо-цереброваскулярних захворювань та діабету була приблизно вдвічі, втричі та вдвічі (відповідно) вищою у відділеннях інтенсивної терапії, ніж у інших осіб, які не мали важкого перебігу захворювання [28]. Метааналіз останніх досліджень доводить, що МС та його складові суттєво пов'язані зі сприйнятливістю до інфекції SARS-CoV-2 та тяжкістю COVID-19. Посилена експресія ACE2, наявна ЕД та зрушений стан системи коагуляції, викликані порушенням регуляції адипоцитокінів при метаболічному синдромі, можуть відігравати вирішальну роль у розвитку важкого перебігу COVID-19 [28]. Змінена експресія ACE2, високі рівні глікованого гемоглобіну, печінкових ферментів (зокрема, аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), інтерлейкіну-6, підвищений рівень гемоглобіну та лімфоцитопенія – все це є клініко-лабораторними проявами, які прогнозують розвиток важкого перебігу COVID- 19. Отже, хоча клінічні звіти й демонструють, що у хворих на ЦД, порівняно зі здоровими особами, ризик зараження SARS-CoV-2 не є підвищеним, за наявності їх інфікування частіше розвивається важка форма, а отже й високий ризик можливих ускладнень [29].

Таким чином, враховуючи наслідки перенесеної інфекції SARS-CoV-2 та можливість повторного інфікування з метою запобігання важкого його перебігу нагальною є проблема комплексного підходу до лікування серцево-судинних захворювань та, зокрема, МС і його складових.

Підходи до лікування окремих складових МС

Початкове лікування МС, як відомо, передбачає модифікацію способу життя, включаючи зміни в дієті та підвищення фізичних навантажень. Справді, існують докази, які підтверджують уявлення про те, що дієта, фізичні вправи та фармакологічні втручання можуть гальмувати прогресування МС та ЦД 2 типу. Виходячи з оновлених практичних рекомендацій Міжнародного товариства гіпертензії (International Society of Hypertension) щодо лікування ЕГ, значення цільового артеріального тиску повинно становити менше 140/90 мм рт. ст., а у пацієнтів, що відповідають діагностичним критеріям ЦД, менше 130/80 мм рт. ст. Стратегія лікування повинна включати БРА, БКК та/чи тіазидний діуретик, а терапевтична тактика повинна включати зниження рівня глюкози та ліпідів крові [30]. Наголошується на тому, що якщо у пацієнта рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) становить >70 мг/дл (1,8 ммоль/л), наявне ураження органів-мішеней або ЛПНЩ >100 мг/дл (2,6 ммоль/л), до терапії рекомендовано включати статини як засоби первинної профілактики. Медикаментозна терапія гіперглікемії у пацієнтів з МС, як правило, починається із засобу, який підвищує чутливість до інсуліну (наприклад, представник класу бігуанідів метформін). Обов'язковою є зміна способу життя і особливо дієти, на що наголошувалось вище.

Доведеною є корисність таких продуктів харчування, що містять поліфеноли, і, зокрема, кверцетин, що збільшує біодоступність оксиду азоту [31, 32]. Кверцетин насамперед є скавенджером вільних радикалів та має здатність активувати ферменти власного антиоксидантного захисту організму. Він чинить протизапальну дію, що обумовлено блокадою ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зниженням синтезу лейкотрієнів, серотоніну та інших медіаторів запалення. Його антиоксидантна дія обумовлена здатністю нейтралізувати гідроксильний та супероксидний радикали, що є продуктами ліпопероксидації, він захищає ліпідний білок клітинних мембран від пошкоджень. Поєднання антиоксидантного та мембраностабілізуючого ефектів кверцетину призводить, таким чином, до зниження проникності та стабілізації капілярної стінки, що в результаті обумовлює підвищення енергетичного забезпечення кардіоміоцитів та кардіопротекторний ефект кверцетина [18]. Одночасно кверцетин інгібує локальні судинні механізми атерогенезу внаслідок усунення ретракції ендотелію та набряку інтими, що сприяє збільшенню міжендотеліальних проміжків. Кверцетину властива також вазодилятуюча дія, обумовлена як прямим впливом на утворення ендотеліоцитами оксиду азоту, так і інактивації на рівні ендотелію аденозиндезамінази [16, 34]. Відповідно до даних Управління з контролю за продуктами та ліками США; лише деякі незначні побічні ефекти (головний біль, нудота та поколювання кінцівок) спостерігались при тривалому застосуванні кверцетину в дозі 1000 мг/добу. Європейське управління з безпеки харчових продуктів оприлюднило різноманітні медичні заяви, що лежать в основі захисних ефектів кверцетину проти окисних ушкоджень. Враховуючи сезонність харчових екстрактів флавоноїдів рекомендована дієтична норма загальних флавоноїдів становить від 250 до 400 мг/добу [34], при цьому існують дані, що дози кверцетину більше 500 мг/добу мають більш сприятливий вплив на рівень АТ. Нещодавнє дослідження довело, що звичне споживання флавоноїдів у Європі набагато нижче за кількістю, яка би мала суттєвий вплив на стан здоров'я [35], а також зазначається, що навіть відносно невелика кількість продуктів, багатих флавоноїдами, може бути корисною у зменшенні ризику серцево-судинних захворювань. Необхідно підкреслити, що кверцетину властивий широкий спектр противірусних властивостей, які можуть впливати на кілька етапів вірулентності збудника - потрапляння вірусу, реплікація вірусу, складання вірусних частинок та модифікація білка, при цьому терапевтичні ефекти кверцетину можуть бути посилені одночасним застосуванням вітаміну С. Завдяки відсутності серйозних побічних ефектів та низьких витрат комбіноване введення цих двох сполук було введено в протоколи як з метою профілактики, так і раннього лікування інфекцій дихальних шляхів і особливо у пацієнтів із COVID-19 [36].

Заключення. Пандемія COVID-19 ще раз нагадала про необхідність вчасного виявлення, комплексного лікування ЕГ та запобігання віддаленим наслідкам при поєднанні обох захворювань, при цьому наявність окремих компонентів МС у хворих на COVID-19 значно погіршує перебіг останнього та прогноз у цілому. Крім стандартної, загальноприйнятої терапії цих захворювань запропоновано ряд засобів, що володіють антиоксидантним, вазодилататорним та протизапальним ефектами і одним із таких засобів є кверцетин, при цьому констатовано його позитивний вплив на рівень артеріального тиску, що передбачає його використання як доповнення до антигіпертензивної терапії.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується з'ясувати клінічну цінність добавок кверцетину в терапії ЕГ, реабілітації пацієнтів після перенесеного COVID 19, стабілізації дисліпідемії та інсулінорезистентності, а також коригування дозування та вивчення можливих лікарських взаємодій між кверцетином та антигіпертензивними препаратами.

References

1. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017 Jan; 317(2): 165–182. PMID: 28097354. doi: 10.1001/jama.2016.19043
2. WHO. Hypertension. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension
3. Gay HC, Rao SG, Vaccarino V, Ali MK. Effects of Different Dietary Interventions on Blood Pressure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension*. 2016 Apr; 67(4): 733-9. PMID: 26902492. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06853
4. WHO. Obesity and overweight. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
5. Zahorodnyi MI, Svintsitskyi IA. Endotelialna dysfunktsiia pry arterialnii hipertenzii: suchasni pohliady na prychyny y mekhanizmy rozvytku, diahnostyku ta korektsiiu [Endothelial dysfunction for arterial hypertension: modern views on the cause and mechanisms of development, diagnosis and correction]. *Praktykuiuchyi likar*. 2013; (2): 17-27. [Ukrainian]
6. Musikhina NA, Gapon LI, Petelina TI, Makhneva EA, Emeneva IV. Features of endothelial dysfunction and heart rate variability in arterial hypertension and coronary heart disease. *Arterial hypertension*. 2016; 22(4): 414-424. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-414-424
7. Radenković M, Stojanović M, Potpara T, Prostran M, Therapeutic Approach in the Improvement of Endothelial Dysfunction: The Current State of the Art. *BioMed Res Int*. 2013; 2013: 252158. PMID: 23509696; PMCID: PMC3581156. doi: 10.1155/2013/252158
8. Versari D, Daghini E, Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2009 Nov; 32 Suppl 2(Suppl 2): S314-21. PMID: 19875572; PMCID: PMC2811443. doi: 10.2337/dc09-S330
9. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005 Apr 21; 352(16): 1685-95. PMID: 15843671. doi: 10.1056/NEJMra043430
10. Crandall JP, Mather K, Rajpathak SN, Goldberg RB, Watson K, Foo S, et al. Statin use and risk of developing diabetes: results from the Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017; 5(1): e000438. PMid: 29081977. PMCid: PMC5652620. doi: 10.1136/bmjdrc-2017-000438
11. Ganda OP. Statin-induced diabetes: incidence, mechanisms, and implications. *F1000Res*. 2016 Jun 24; 5: F1000 Faculty Rev-1499. PMID: 27408693; PMCID: PMC4926726. doi: 10.12688/f1000research.8629.1
12. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011 Jun 22; 305(24): 2556-64. PMID: 21693744. doi: 10.1001/jama.2011.860
13. Kim J, Lee HS, Lee KY. Effect of statins on fasting glucose in non-diabetic individuals: nationwide population-based health examination in Korea. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Dec 5; 17(1): 155. PMID: 30518364. PMCID: PMC6280428. doi: 10.1186/s12933-018-0799-4
14. Sattar NA, Ginsberg H, Ray K, Chapman MJ, Arca M, Averna M, et al. The use of statins in people at risk of developing diabetes mellitus: evidence and guidance for clinical practice. *Atheroscler Suppl*. 2014 Jun; 15(1): 1-15. PMID: 24840509. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2014.04.001
15. Chekalina NI, Shut`SV, Trybrat TA, Burmak YuH, Petrov YeYe, Manusha TuI, et al. Effect of quercetin on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease. *Wiad Lek*. 2017; LXX(4): 707-711.
16. Andriantsitohaina R, Auger C, Chataigneau T, Étienne-Selloum N, Li H, Martínez MC, et al. Molecular mechanisms of the cardiovascular protective effects of polyphenols. *Br J Nutr*. 2012 Nov 14; 108(9): 1532-49. PMID: 22935143. doi: 10.1017/S0007114512003406
17. Brüll V, Burak C, Stoffel-Wagner B, Wolffram S, Nickenig G, Müller C, et al. Effects of a quercetin-rich onion skin extract on 24 h ambulatory blood pressure and endothelial function in overweight-to-obese patients with (pre-) hypertension: a randomised double-blinded placebo-controlled cross-over trial. *Br J Nutr*. 2015 Oct 28; 114(8): 1263-77. PMID: 26328470; PMCID: PMC4594049. doi: 10.1017/S0007114515002950
18. Chekalina N, Burmak Y, Petrov Y, Borisova Z, Manusha Y, Kazakov Y, et al. Quercetin reduces the transcriptional activity of NF-kB in stable coronary artery disease. *Indian Heart J*. 2018 Sep-Oct; 70(5): 593-597. PMID: 30392493; PMCID: PMC6204471. doi: 10.1016/j.ihj.2018.04.006

19. Amiot MJ, Riva C, Vinet A. Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review. *Obes Rev*. 2016 Jul; 17(7): 573-86. PMID: 27079631. doi: 10.1111/obr.12409
20. LaVergne SM, Stromberg S, Baxter BA, Webb TL, Dutt TS, Berry K, et al. A longitudinal SARS-CoV-2 biorepository for COVID-19 survivors with and without post-acute sequelae. *BMC Infect Dis*. 2021 Jul 13; 21(1): 677. PMid: 34256735. PMCid: PMC8276222. doi: 10.1186/s12879-021-06359-2
21. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 Apr; 27(4): 601-615. PMID: 33753937. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
22. Shibata S, Arima H, Asayama K, Hoshide S, Ichihara A, Ishimitsu T, et al. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19. *Hypertens Res*. 2020 Oct; 43(10): 1028-1046. PMid: 32737423. PMCid: PMC7393334. doi: 10.1038/s41440-020-0515-0
23. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circulation Res.* 2020; 126: 1456–74. PMID: 32264791; PMCID: PMC7188049. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
24. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA*. 2020 Jun 16; 323(23):2427-2429. PMID: 32432657. PMCID: PMC7240631. doi: 10.1001/jama.2020.8707
25. Morales DR, Conover MM, You SC, Pratt N, Kostka K, et al. Renin-angiotensin system blockers and susceptibility to COVID-19: an international, open science, cohort analysis. Lancet Digit Health. *Lancet Digit Health*. 2021 Feb; 3(2): e98-e114. PMID: 33342753; PMCID: PMC7834915. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30289-2
26. Soleimani A, Kazemian S, Karbalai SS, Aminorroaya A, Shajari Z, Hadadi A, et al. Effects of Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) on In-Hospital Outcomes of Patients With Hypertension and Confirmed or Clinically Suspected COVID-19. *Am J Hypertens*. 2020 Dec 31; 33(12): 1102-1111. PMID: 32920644. PMCID: PMC7543264. doi: 10.1093/ajh/hpaa149
27. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun 18; 382(25): 2441-2448. PMID: 32356628. PMCID: PMC7206932. doi: 10.1056/NEJMoa2008975
28. Yanai H. Metabolic Syndrome and COVID-19. *Cardiol Res*. 2020 Dec; 11(6): 360-365. PMID: 33224380. PMCID: PMC7666594. doi: 10.14740/cr1181
29. Nigro E, Perrotta F, Polito R, D'Agnano V, Scialò F, Bianco A, et al. Metabolic Perturbations and Severe COVID-19 Disease: Implication of Molecular Pathways. *Int J Endocrinol*. 2020 Nov 28; 2020: 8896536. PMid: 33312199. PMCid: PMC7703458. doi: 10.1155/2020/8896536
30. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020 Jun; 75(6): 1334-1357. PMID: 32370572. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
31. Shatylo V, Antoniuk-Shcheglova I, Naskalova S, Bondarenko O, Havalko A, Krasnienkov D, et al. Cardio-metabolic benefits of quercetin in elderly patients with metabolic syndrome. *Pharma Nutrition*. 2021 Mar; 15: 100250. doi: 10.1016/j.phanu.2020.100250
32. Tabrizi R, Tamtaji O R, Mirhosseini N, Lankarani KB, Akbari M, Heydari ST, et al. The effects of quercetin supplementation on lipid profiles and inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020; 60(11): 1855-1868. PMID: 31017459. doi: 10.1080/10408398.2019.1604491
33. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020 May;109(5):531-538. PMid: 32161990. PMCid: PMC7087935. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9
34. Peluso I, Palmery M. Flavonoids at the pharma-nutrition interface: Is a therapeutic index in demand? *Biomed Pharmacother*. 2015 Apr; 71: 102-7. PMID: 25960223. doi: 10.1016/j.biopha.2015.02.028
35. Serban MC, Sahebkar A, Zanchetti A, Mikhailidis DP, Howard G, Antal D, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Effects of Quercetin on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2016 Jul 12; 5(7): e002713. PMid: 27405810. PMCid: PMC5015358. doi: 10.1161/JAHA.115.002713
36. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Front Immunol*. 2020 Jun 19; 11: 1451. PMid: 32636851. PMCid: PMC7318306. doi: 10.3389/fimmu.2020.01451

УДК 616.9:616-008.9-085

СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О НАПРАВЛЕНИЯХ ТЕРАПИИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И COVID-19 И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ РАЗВИТИЯ ОТДАЛЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Иваницкая Т. А., Казаков Ю. М., Петров Е. Е., Бурмак Ю. Г.

Резюме. В статье представлена информация о направлениях терапии пациентов с первичной артериальной гипертензией и проявлениями метаболического синдрома, и их эффективности в предотвращении развития отдаленных осложнений перенесенного COVID 19.

Пандемия острого респираторного синдрома, вызванная SARS-CoV-2, требует изменений в подходе к лечению и профилактике метаболического синдрома и эссенциальной гипертензии, поскольку наличие этой коморбидности ухудшает течение и прогноз инфекционного заболевания. Освещены отдельные патогенетические связи между этими патологическими состояниями. Отмечается ключевая роль сбалансированного и здорового питания как составляющей здорового образа жизни, в поддержании оптимального функционального состояния сердечно-сосудистой системы, подчеркиваются конкретные изменения. Также указано, что течение инфекционного заболевания, вызванного SARS-CoV-2 у больных, страдающих метаболическим синдромом, является тяжелым и чаще приводит к осложнениям. Поскольку COVID-19 признан полиорганной болезнью широким спектром проявлений и появлением длительных отдаленных симптомов, проанализированы данные о ходе этого заболевания у пациентов с эссенциальной гипертензией и метаболическим синдромом. Эндотелиальная дисфункция освещена как одна из патогенетических звеньев, сочетающий эссенциальной гипертензией, инсулинорезистентность и атеросклероз, и рассмотрены варианты ее коррекции. Приведены стандарты терапии эссенциальной гипертензии и метаболического синдрома учитывая пандемию COVID-19.

Представлена информация о способности статинов повышать уровень глюкозы в крови при длительном употреблении, особенно у пациентов с метаболическим синдромом и предложен ряд средств, обладающих антиоксидантным, вазодилататорным и противовоспалительным эффектом и не вызывают повышения гликемии, в частности кверцетин. Выявленное его положительное влияние на уровень артериального давления, предусматривает его использование в качестве дополнения к лечению артериальной гипертензии. Комбинация кверцетина и витамина С рассматривается как дополнение к основной терапии при заболевании COVID-19 и его отдаленных осложнений.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, COVID-19, кверцетин, метаболический синдром.

UDC 616.9:616-008.9-085

Current Data on the Directions of Therapy of Essential Hypertension in Patients with Metabolic Syndrome and COVID-19 and Possibilities for Prevention of Long-Term Complications

Ivanytska T. A., Kazakov Yu. M., Petrov Ye. Ye., Burmak Yu. G.

Abstract. The review article includes information on data on the treatment of patients with essential hypertension and manifestations of metabolic syndrome and their effectiveness in preventing the development of long-term complications of COVID-19.

The pandemic of acute respiratory syndrome caused by SARS-CoV-2 requires changes in the approach to the treatment and prevention of metabolic syndrome and essential hypertension, as the presence of these comorbidities worsens the course and prognosis of infectious disease. Some pathogenetic links have been identified that affect these pathological conditions. Emphasis is placed on the key role of a balanced and healthy diet, as a component of a healthy lifestyle, in maintaining the optimal functional state of the cardiovascular system. It is also noted that the course of infectious disease caused by SARS-CoV-2 in patients with metabolic syndrome is more severe and more often leads to complications. Since COVID-19 is recognized as a multi-organ disease with a wide range of manifestations and long-term symptoms, data on the course of this disease in patients with hypertension and metabolic syndrome were analyzed. Endothelial dysfunction is highlighted as one of the pathogenetic links that combines essential hypertension, insulin resistance and atherosclerosis, and options for its correction are considered. Standards for the treatment of essential hypertension and metabolic syndrome in view of the COVID-19 pandemic are presented. Information on the ability of statins to increase glycemia with long-term use, especially in patients with metabolic syndrome, is given.

Conclusion. A number of drugs that have antioxidant, vasodilator and anti-inflammatory properties that do not cause an increase in glycemia, including quercetin, have been proposed. Its positive effect on the level of blood pressure has been revealed, which implies its use as an adjunct to antihypertensive therapy.

The combination of quercetin and vitamin C is considered as an adjunct to basic therapy for COVID-19 disease and its long-term complications.

Further studies are planned to determine the clinical value of quercetin supplements in therapy of essential hypertension, rehabilitation of patients after COVID-19, stabilization of dyslipidemia and insulin resistance, as well as dose adjustment and study of possible drug interactions between quercetin and antihypertensive drugs.

Keywords: essential hypertension, COVID-19, quercetin, metabolic syndrome.

ORCID and contributionship:
Tatiana A. Ivanytska: 0000-0002-2556-7658 [C,D,F]
Yurii M. Kazakov: 0000-0003-2224-851X [A]
Yevhen Ye. Petrov: 0000-0003-0151-7696 [B]
Yuri G. Burmak: 0000-0002-2458-6005 [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 A. Ivanytska
Poltava State Medical University
Department of Propaedeutics of Internal Medicine with Patient Care, General Practice (Family Medicine)
10B, Rybalsky Lane, Poltava 36000, Ukraine
tel: +380509498898, e-mail: taivanytskaya@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/jmbs06.04.015
УДК 616.379–008.64–07
Маража І. О.[1], Назарова Д. І.[1], Крамар С. Б.[2]

СУЧАСНІ ПРЕПАРАТИ В ЛІКУВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

[1]Дніпровський медичний інститут традиційної та нетрадиційної медицини, Дніпро, Україна
[2]Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Наголошено на актуальності дослідження способів лікування цукрового діабету, як серйозне захворювання з високою смертністю. Приведено статистичні показники захворювання та вказано відсотки інвалідизації. Розглянуто патогенез цукрового діабету 2 типу та перелічено фактори ризику хвороби. Сказано, що деякі діабетасоційовані шкірні симптоми є прямим результатом метаболічних змін, таких як гіперглікемія та гіперліпідемія. Прогресуюче пошкодження судинної, нервової або імунної систем також в значній мірі сприяє розвитку шкірних проявів.

Раннє призначення інсуліну має бути розглянуте в разі безперервного зниження маси тіла, наявності симптомів гіперглікемії чи за рівня HbA_{1c} в крові >10% (86 ммоль/моль) або глюкози в плазмі крові ≥300 мг/дл (≥16,7 ммоль/л). У хворих на цукровий діабет 2 типу із серцево-судинними захворюваннями атеросклеротичної етіології чи високим ризиком, діабетичною хворобою нирок або серцевою недостатністю рекомендовано використовувати інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКГ – 2) або агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду – 1 (арГПП – 1), які показали ефективність при серцево-судинних захворюваннях, незалежно від рівня HbA_{1c} в крові, враховуючи індивідуальні фактори.

Встановлено, що початкове лікування, за версією ВООЗ 2020 р., повинно починатися з призначення препарату метформіну – препарату першої лінії для лікування пацієнтів, що не викликає збільшення ваги, не провокує гіпоглікемію і є рекомендованим для лікування людей, які не досягають бажаного рівня глікемії за допомогою дієти та фізичної активності. Наголошено, що цукровий діабет потрібно лікувати комплексно: дієта, фізична активність, препарат метформіну. Препарати метформіну є базовою терапією і повинні призначатися в будь-яких ситуаціях за наявності порушень вуглеводного обміну та відсутності протипоказань до їх призначення. Дозування метформіну важливо збільшувати поступово відповідно до протоколу ведення цукрового діабету: всі цукрознижувальні препарати треба титрувати від найменшого дозування до необхідного для забезпечення доброї компенсації вуглеводних індексів. Посилення лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу при недосягненні основних цілей терапії має бути своєчасним.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, метформін, препарати сульфонілсечовини, гіперглікемія, інсулінотерапія.

Вступ. У зв'язку з ранньою інвалідизацією та високою смертністю від пізніх ускладнень цукрового діабету [1], таке захворювання у всьому світі відноситься до числа серйозних медико-соціальних і економічних проблем. Ризик розвитку у хворих на цукровий діабет ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда збільшується в 2–5 разів, патології нирок – у 17–20 разів, інсульту – в 2–3 рази; повної втрати зору в 10–25 разів; гангрени нижніх кінцівок – у 20 разів [2-8].

Кількість хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу) у світі за останні 10 років збільшилася більш ніж в 2 рази і до кінця 2019 р. досягне 387 млн осіб. Згідно з прогнозами Міжнародної діабетичної федерації, до 2035 р. на цукровий діабет в світі будуть хворіти 592 млн осіб. Відомо, що цукровий діабет скорочує тривалість життя на 2–12% внаслідок різноманітних ускладнень. Найважчі серед них пов'язані з порушенням кровопостачання органів і тканин через залучення в процес як магістральних, так і дрібних периферичних артерій [9-12].

Пандемічний характер поширення спонукав Організацію Об'єднаних Націй прийняти резолюцію, що закликає створювати національні програми з попередження, лікування та профілактики цукрового діабету і його ускладнень і включати їх до складу державних програм з охорони здоров'я. В більшості європейських країнах поширеність цукрового діабету 2 типу становить 3-8% (разом з порушеною толерантністю до глюкози – 10-15%) [8-10]. В Україні у структурі ендокринних захворювань цукровий діабет посідає 2 місце (31,88 %). За останні 5 років у нашій державі спостерігається приріст показника поширеності цукрового діабету на 6 %, а число хворих збільшується в основному за рахунок цукрового діабету 2 типу.

Мета роботи. Проаналізувати існуючі тактики лікування цукрового діабету 2 типу, встановити найбільш ефективні лікарські препарати для даного захворювання.

Матеріал та методи дослідження. Теоретичний аналіз наукової літератури; статистичні методи аналізу літературних даних, порівняльного аналізу та класифікації відповідно до протоколу міжнародного проспективного дослідження International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression (INTERPRET-DD). Вирішення поставлених у роботі завдань здійснювалося з використанням системного підходу в доборі матеріалу, методів індуктивного і логічного аналізу.

Результати дослідження. З кожним роком зростає частота макросудинних уражень, що проявляються інфарктом міокарда та інсультом, причому інфаркт міокарда є основною причиною смерті у 52% хворих на цукровий діабет. Порушення кровообігу призводять до діабетичної ретинопатії, що першопричиною розвитку сліпоти у осіб працездатного віку; до діабетичної нефропатії, яка є однією з важливих передумов формування термінальної стадії ураження нирок; до діабетичних нейро- і мікроангіопатій, відіграє важливу роль в патогенезі синдрому діабетичної стопи (СДС) [13].

Важливими факторами ризику розвитку цукрового діабету 2 типу є: вік ≥45 років; надмірна маса тіла і ожиріння (індекс маси тіла ≥25 кг/м²); сімейний анамнез цукрового діабету (батьки з цукровим діабетом 2 типу); низька фізична активність; порушена глікемія натщесерце або порушена толерантність до глюкози в анамнезі; наявність серцево-судинних захворювань. Таким чином, захворювання на цукровий діабет 2 типу найбільш поширене у віці старше 40 років та характеризується наявністю компонентів метаболічного синдрому (ожиріння, артеріальна гіпертензія) [14].

На сьогодні встановлено 8 різних патогенетичних механізмів цукрового діабету 2 типу, що отримали назву «смертельний октет»: зниження секреції інсуліну β-клітинами підшлункової залози, підвищення секреції глюкагону α-клітинами, погіршення утилізації глюкози периферичними тканинами, підвищення її продукції у печінці та реабсорбції у нирках, зниження інкретинового ефекту, посилення ліполізу, дисфункція нейротрансмітерів.

Ключовими ланками патогенезу цукрового діабету типу 2 вважають інсулінорезистентністъ (IP), порушення секреції інсуліну, підвищена продукції глюкози печінкою, а також спадкова схильність і особливості способу життя і харчування, що ведуть до ожиріння. Інсулінорезистентність являє собою стан, що характеризується недостатньою біологічною відповіддю клітин на інсулін при його достатній концентрації в крові. Можливі кілька механізмів розвитку інсулінорезистентності: за рахунок зменшення кількості рецепторів до інсуліну, зміни структури і функції їх окремих субодиниць, порушення активності білків-переносників глюкози, а також в результаті зміни активності фосфодіестерази і внутрішньоклітинного цАМФ [15-18]. Діабетична нейропатія виявляється у 30–35% страждаючих на цукровий діабет пацієнтів, характеризується дифузним або осередковим ураженням периферичних та автономних нервових волокон і проявляється комплексом клінічних синдромів, важкі форми яких зустрічаються більш ніж у 10% хворих.

Деякі діабетасоційовані шкірні симптоми є прямим результатом метаболічних змін, таких як гіперглікемія та гіперліпідемія. Прогресуюче пошкодження судинної, нервової або імунної систем також в значній мірі сприяє розвитку шкірних проявів. Механізми інших діабетасоційованих дерматологічних уражень залишаються невідомими. Викликати шкірні зміни може також гіперінсулінемія, як це спостерігається на ранніх стадіях інсулін-резистентного діабету 2 типу. Значно посилюють перебіг шкірних ускладнень діабету макро- і мікроангіопатії. У пацієнтів з діабетом 2 типу часто відзначається підвищена «негерметичність» або проникність судинної стінки, зниження реактивності судин на симпатичну іннервацію і гіпоксемічний стрес [19]. У поєднанні з артеріосклерозом великих судин, ці мікроваскулярні порушення сприяють утворенню діабетичних виразок. Крім того, при діабеті 2 типу розвивається втрата шкірної іннервaційної чутливості, що приводить до подальшого інфікування та значних пошкоджень. Як правило, діабетичні ураження шкіри мають тривалий перебіг з частими загостреннями, які важко піддаються лікуванню [20].

Алгоритм лікування цукрового діабету 2 типу (згідно рекомендацій ADA / EASD 2009). ADA і EASD спільно розробили алгоритм лікування цукрового діабету 2 типу, при якому, незалежно від варіанту початку лікарської терапії, у міру прогресування захворювання відбувається постійна її інтенсифікація з незмінним призначення інсулінотерапії.

I етап – старт. Показання для початку інсулінотерапії при цукровому діабеті 2 типу. Експерти ADA і EASD рекомендують інсулінотерапію в якості другого ефективного кроку в управлінні цукрового діабету 2 типу в тому випадку, якщо попередня терапія у вигляді зміни способу життя і прийом пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП) не принесла успіху, тобто не був досягнутий цільовий рівень HbA1c. Згідно з рекомендаціями IDF (2005) та стандартам спеціалізованої медичної допомоги

хворим з цукровим діабетом в якості старту інсулінотерапії можуть використовуватися базальні або двофазні інсуліни. З огляду на більш безпечний і фізіологічний профіль фармакодинаміки, перевага віддається сучасним аналогам інсуліну [21].

Британський стандарт NICE також рекомендує використовувати препарати метформіну звичайного вивільнення як початковий препарат для дорослих з цукровим діабетом 2-го типу. І лише у випадках, коли у хворого є скарги з боку роботи шлунково-кишкового тракту, ми можемо рекомендувати препарати метформіну пролонгованої дії. Хоча низка досліджень, проведених на цю тему, не довели, що така форма є ефективнішою за препарати метформіну звичайного вивільнення. Американська діабетична асоціація у найновіших рекомендаціях цього року зазначає: метформін – найсприятливіший препарат для початкової терапії цукрового діабету 2-го типу [22-23]. Крім того, американська діабетологічна асоціація та Європейська асоціація з вивчення цукрового діабету (ADA/EASD) наголошують на постійному контролі глікемії в пацієнтів із COVID-19 та інтенсифікації лікування цукрового діабету для полегшення перебігу та запобігання ускладненням.

Після першого застосування метформіну лікування цим препаратом має тривати доти, поки не виникнуть протипоказання або непереносимість. У інших ситуаціях метформін призначають хворим на цукровий діабет 2-го типу довічно. Навіть якщо монотерапія метформіном не спрацьовує, від нього не варто відмовлятися, правильна тактика – доповнити його препаратами інших груп. Таким чином, рання комбінована терапія може бути розглянута лише у випадках, коли монолікування є неуспішним. При рівні HbA1c >7.5%, але <8.5%, кращий старт з базального інсуліну. При рівні HbA1c >8.5% краще призначення двофазного інсуліну [15].

Вибір схеми лікування вимагає індивідуального підходу, оцінки динаміки глікемії, ваги, ризику гіпоглікемій, прийнятності і можливостей моніторингу. Слід пам'ятати, що для досягнення бажаного результату лікування з часом інтенсифікація інсулінотерапії потрібна для більшості пацієнтів.

II етап – оптимізація. Рекомендації щодо оптимізації інсулінотерапії при комбінованій терапії з пероральними цукрознижувальними препаратами. Ефективність призначеного лікування визначається не тільки фактом прийому або введення препарату, але і адекватністю дози, яка підбирається відповідно до міжнародних рекомендацій, що підтверджені числовим рандомізованими клінічними дослідженнями [8].

Рекомендовані схеми титрації інсулінів при терапії цукрового діабету 2 типу застосовуються у всіх випадках, за винятком ситуацій, коли у пацієнта розвинулася тяжка гіпоглікемія або рівень глюкози плазми <4.0 ммоль/л в період титрації. При наявності інших факторів, що впливають на потребу в інсуліні (зміни в дієті, фізичні навантаження або інтеркурентні захворювання), титрацію необхідно проводити індивідуально.

Розроблені схеми титрації дозволяють навченим хворим самостійно коригувати дозу інсуліну, беручи активну участь в управлінні діабетом, що як показало дослідження PREDICTIVETM 303, позитивно позначається на результатах лікування. При призначенні інсуліну або припинення використання пероральних цукрознижувальних препаратів однозначної рекомендації немає у зв'язку з їх різноманітністю, включаючи дозу, частоту та комбінацію застосування.

III етап – інтенсифікація. Інтенсифікація інсулінотерапії при цукровому діабеті 2 типу. Згідно з міжнародними рекомендаціями інтенсифікація інсулінотерапії необхідна у випадку, якщо:

1. Рівень HbA1c на здійснюваному режимі базальної інсулінотерапії залишається високим (більше 7 %) протягом 3-х місяців і при цьому подальше збільшення дози в одній ін'єкції неможливе внаслідок збільшення ризику розвитку гіпоглікемій.
2. Режим харчування і спосіб життя передбачає необхідність інтенсифікації інсулінотерапії [10].

Інтенсифікація інсулінотерапії припускає рішення наступних задач: вибір режиму інсулінотерапії, що найбільш прийнятний для пацієнта; підтримка або покращення глікемічного контролю в міру прогресування цукрового діабету 2 типу; задоволення потреб організму в базальному і прандіальному інсуліні; оптимізація дози інсуліну. Старт і інтенсифікація інсулінотерапії з використанням базального аналога інсуліну в поєднанні з пероральними цукрознижувальними препаратами. Призначення базального аналога інсуліну (детемір, глар-Гін) рекомендується при рівні HbA1c менше 8,5%. Стартова доза інсуліну становить 10 ОД або 0.1–0.2 ОД/кг.

Метформін є препаратом першого вибору при цукровому діабеті 2-го типу і пацієнтів з порушеннями вуглеводного обміну. На сьогоднішній день є докази позитивного впливу метформіну (Глюкофажу) на прогноз: у хворих цукровим діабетом 2-го типу було відзначено зниження ризику розвитку не тільки мікросудинних, але і макросудинних ускладнень, а також смертності від онкологічних захворювань на шкірі людини.

При використання Глідіабу (Гліклазиду) в терапії цукрового діабету 2 типу можуть спостерігатись такі порушення з боку шкіри та підшкірних тканин: висипання, свербіж, кропив'янка, еритема,

макулопапульозний висип, бульозні реакції (такі як, синдром Стівенса-Джонса і токсичний епідермальний некроліз). Таким чином, початкове лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу включає застосування метформіну та модифікацію способу життя. Прийом метформіну в разі доброї переносимості та відсутності протипоказань не переривається; інші лікарські засоби, включаючи інсулін, слід додавати до вже застосовуваного метформіну.

Раннє призначення інсуліну має бути розглянуте в разі безперервного зниження маси тіла, наявності симптомів гіперглікемії чи за рівня HbA_{1c} в крові >10% (86 ммоль/моль) або глюкози в плазмі крові ≥300 мг/дл (≥16,7 ммоль/л). У хворих на цукровий діабет 2 типу із серцево-судинними захворюваннями атеросклеротичної етіології чи високим ризиком, діабетичною хворобою нирок або серцевою недостатністю рекомендовано використовувати інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКГ – 2) або агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду – 1 (арГПП – 1), які показали ефективність при серцево-судинних захворюваннях, незалежно від рівня HbA_{1c} в крові, враховуючи індивідуальні фактори. Для більшого зниження рівня глюкози, ніж можна отримати при пероральному застосуванні протидіабетичних засобів, рекомендовано віддавати перевагу арГПП – 1, аніж інсуліну. Посилення лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу при недосягненні основних цілей терапії має бути своєчасним.

Заключення. Сучасні міжнародні протоколи лікування діабету включають 3 етапи медикаментозного лікування: 1) метформін та зміна способу життя, 2) таблетовані пероральні цукрознижувальні препарати (4 класи препаратів: SU, DPP-4i, SGLT-2i, TZD), 3) ін'єкційна терапія: агоністи GLP-1 та інсуліни: людські інсуліни короткої та середньої тривалості дії, та комбіновані; аналогові інсуліни швидкодіючі, тривалої дії та комбіновані; комбінація базального інсуліну та агоністу GLP-1 Оновлені міжнародні рекомендації лікування цукрового діабету 2019-го, 2020-го років пріоритизують препарати, що знижують кардіоваскулярні, ренальні ризики та ризики гіпоглікемії. В країнах східної Європи широко розповсюджена реімбурсація всіх 5 класів пероральних цукрознижувальних препаратів та аналогових інсулінів.

Перспективи подальших досліджень. Подальше дослідження проблематики, розробка рекомендацій та впровадження новітніх імунних та генетичних методів лікування та профілактики цукрового діабету – є перспективами для майбутніх досліджень.

References

1. Shevchuk MV, Cyghanenko OO. Chastota depresyvnykh staniv u pacijentiv iz cukrovym diabetom 2-gho typu [The frequency of depressive states in patients with type 2 diabetes]. *Endokrynologhija*. 2019; 24(4): 318–322. [Ukrainian]. doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-4.318
2. Borodavko OI. Poshyrenistj osteoporozu ta osteopeniji u khvorykh na cukrovyj diabet 2 typu. Pershyj krok v nauku [The prevalence of osteoporosis and osteopenia in patients with type 2 diabetes. The first step in science]. *Materialy XIV mizhnar nauk konf studentiv ta molodykh vchenykh. Vinnycja; 26-27 Apr 2017*. 2017. s. 307. [Ukrainian]
3. Didushko O. Cukrovyj diabet 2-gho typu i khronichna khvoroba nyrok: suchasni mozhlyvosti cukroznyzhuvaljnoji terapiji [Type 2 diabetes and chronic kidney disease: Modern capabilities of sugar-forming therapy]. *Praktykujuchyj likar*. 2020; 3-4: 21-25. [Ukrainian]
4. Yeromenko RF, Litvinova ON, Kozar VV, Litvinenko AL, Karabut LV. Laboratorna ocinka rivniv transformujuchogho faktoru rostu-β1 u khvorykh na ishemichnu khvorobu sercja u pojednanni z cukrovym diabetom 2-gho typu [Evaluation of Transforming Growth Factor-B1 Levels in Patients with Coronary Heart Disease in Combination with Type 2 Diabetes Mellitus]. *Ukr zh med biol sport*. 2021; 1(29): 72–77. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs06.01.072
5. Efimov AS, Orlenko VL, Mikhaljchuk NM. Vitamin D u kompleksnomu likuvanni khvorykh na cukrovyj diabet [Vitamin D in a comprehensive treatment of patients with diabetes mellitus]. *Dopovidi NAN Ukraine*. 2014; 9: 157-164. [Ukrainian]
6. Kaminsjkyj OV. Oghljad suchasnykh rekomendacij z likuvannja cukrovogho diabetu 2-gho typu [Overview of modern recommendations for the treatment of 2-type diabetes mellitus]. *Liky Ukrajiny*. 2021; 2(248): 7–12. [Ukrainian]
7. Kryvenko VI, Borodavko OI. Vplyv terapiji tiotryazolinom na stan oksydatyvnogho stresu u khvorykh z pojednanym perebighom cukrovogho diabetu 2 typu ta osteoporozu, jaki postijno prozhyvajutj v umovakh promyslovogho reghionu [Influence of therapy by thiotriazoline on the state of oxidative stress in patients with a combined course of type 2 diabetes mellitus and osteoporosis, which are permanently resident in the conditions of the industrial region]. *Materialy nauk-prakt konf Aktualjni pytannja vnutrishnjoji medycyny. Odesa; 2019 May 7-8*. 2019. s. 34-35. [Ukrainian]
8. Lipakova KYu. Zminy vughlevodnogho ta lipidnogho obminiv pry riznykh variantakh nespryjatlyvogho perebighu khronichnoji sercevoji nedostatnosti u khvorykh na IKhS u pojednanni z cukrovym diabetom 2-gho typu

[Changes in carbohydrate and lipid metabolism in various variants of adverse course of chronic heart failure in patients with CHD in combination with type 2 diabetes]. *II Mizhnarodna naukovo-praktychna konferencija Informacijni systemy ta tekhnologhiji v medycyni. Kharkiv; 2019 Nov 28-29.* Kharkiv: KhAI; 2019. s. 144- 145. [Ukrainian]

9. Novycjka AV. Suchasni pidkhody do profilaktyky ta likuvannja pacijentiv z cukrovym diabetom 2-gho typu na rivni pervynnoji lanky nadannja medychnoji dopomoghy, osoblyvosti medykamentoznoji terapiji Liky Ukrajiny [Modern approaches to the prevention and treatment of patients with 2nd type diabetes at the level of the primary level of medical care, features of medical therapy of medicine of Ukraine]. *Medicine of Ukraine*. 2016; 3(199): 60-67. [Ukrainian]
10. Orlenko VL. Vplyv kombinovanykh khondroprotektoriv na perebigh diabetychnykh artropatij [Influence of combined chondroprotectors on the course of diabetic arthropathy]. *DOMS*. 2014; 1: 114-118. [Ukrainian]
11. Orlenko VL. Diabetychni artropatiji: klinichni projavy ta patoghenetychni aspekty (oghljad literatury ta vlasni doslidzhennja) [Diabetic arthropathy: clinical manifestations and pathogenetic aspects (review of literature and own research)]. *Zhurnal NAMI Ukrajiny*. 2019; 25(2): 178-187. [Ukrainian]
12. Poprugha AO, Shajenko ZO. Osoblyvosti sekreciji leptynu u khvorykh na cukrovyj diabet 2 typu u pojednanni z ozhyrinnjam [Features of leptin secretion in patients with type 2 diabetes in combination with obesity]. *Materialy Vseukrajinsjkoji naukovo-praktychnoji konferenciji molodykh uchenykh «Medychna nauka – 2018». Poltava; 2018 Oct 9.* 2018. s. 15. [Ukrainian]
13. Svincicjkyj IA. Osoblyvosti urazhennja vincevogho rusla u khvorykh na stabiljnu ishemichnu khvorobu sercja iz cukrovym diabetom 2 typu: odno centrove kros-sekcijne doslidzhennja [Features of the defeat of the coronary bed in patients with a stable ischemic heart disease with type 2 diabetes: one centric cross-sectional study]. *Endokrynologhija*. 2017; 11(3): 245–250. [Ukrainian]
14. Stepura OA, Shekera OG, Manjkovsjkyj BM. Faktory ryzyku kardialjnoji avtonomnoji nejropatiji u pacijentiv z cukrovym diabetom 2 typu [Risk factors of cardiac autonomous neuropathy in patients with type 2 diabetes]. *Problemy endokrynnoji patologhiji*. 2019; 2: 60-65. [Ukrainian]
15. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, González-Gálvez G, et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care.* 2016 Nov; 39(11): 1972-1980. PMid: 27650977. doi: 10.2337/dc16-1495
16. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec; 41(12): 2669-2701. PMid: 30291106. PMCid: PMC6245208. doi: 10.2337/dci18-0033
17. IDF Diabetes Atlas. 7th edition, Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2015. 144 p.
18. Mohamed GA, Elsayed AM. Subclinical hypothyroidism ups the risk of vascular complications in type 2 diabetes. *Alexandria J Med*. 2016; 53(3): 285–288. doi: 10.1016/j.ajme.2016.10.003
19. Nandyala V, Gandiah P, Sivarajappa P, Indira G, Annavaram NR. Thyroid disorders in type 2 diabetes mellitus. *Int J Recent Trends in Science and Technology*. 2013; 9(2): 250–255.
20. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14(2): 88–98. PMid: 29219149. doi: 10.1038/nrendo.2017.151
21. Valaiyapathi B, Gower B, Ashraf AP. Pathophysiology of type 2 diabetes in children and adolescents. *Curr Diabetes Rev*. 2020; 16(3): 220–229. PMid: 29879890. PMCid: PMC7516333. doi: 10.2174/1573399814666180608074510
22. American Diabetes Association. Standars of Medical Care in Diabetes 2015. *Diabetes Care*. 2015; 38(1): 49–57. PMid: 25537708. doi: 10.2337/dc15-S011
23. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2020 abridged for primary care providers. *Clinical Diabetes*. 2020 Jan; 38(1): 10–38. PMid: 31975748. PMCid: PMC6969656. doi: 10.2337/cd20-as01
24. Manjkovsjkyj BM, Buljchak VM, Lykhoshapko OA. Vplyv L-arghinina na pokaznyky mozkovogho krovotoku u khvorykh na cukrovyj diabet 2 typu [Influence of L-arginine on indicators of cerebral blood flow in patients with type 2 diabetes]. *Zbirnyk naukovykh pracj spivrobitnykiv NMAPO imeni PL Shupyka*. 2014; 23: 457-463. [Ukrainian]
25. Marchenko IV, Gharbuzova VYu, Ataman OV. Analiz zv'jazku rs997509 – polimorfizmu ghena ENPP1 z cukrovym diabetom 2-gho typu v osib riznoji stati [Analysis of the communication RS997509 - polymorphism of the Enpp1 gene with type 2 diabetes in individuals of different gender]. *Materialy naukovoji konferenciji XVII chytannja VV Pidvysocjkogho. Odesa; 2018 May 24-25*. 2018. s. 29. [Ukrainian]
26. Mykhaljchyshyn GP. Epidemiologhija cukrovogho diabetu 2 typu ta nealkogholjnoji zhyrovoji khvoroby pechinky v Ukrajini za 2000-2017 rr. [Epidemiology of type 2 diabetes and non-alcoholic fat liver disease in Ukraine for 2000-2017]. *Materialy pershogho mizhnarodnogho ukrajino-nimecjkogho sympoziumu z ghromadsjkogho zdorov'ja, Ternopil; 2019*. 2019; 21(2): 61-62. [Ukrainian]

УДК 616.379–008.64–07

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Маража И. А., Назарова Д. И., Крамар С. Б.

Резюме. Отмечена актуальность исследования способов лечения сахарного диабета, как серьезного заболевания с высокой смертностью. Приведены статистические показатели заболевания и указаны проценты инвалидизации. Рассмотрен патогенез сахарного диабета 2 типа и перечислены факторы риска болезни. Сказано, что некоторые диабетассоциированные кожные симптомы являются прямым результатом метаболических изменений, таких как гипергликемия и гиперлипидемия. Прогрессирующее повреждение сосудистой, нервной или иммунной систем также в значительной степени способствует развитию кожных проявлений.

При лечении, раннее назначение инсулина должно быть рассмотрено в случае непрерывного снижения массы тела, наличия симптомов гипергликемии или при уровне HbA1c в крови >10% (86 ммоль/ моль) или глюкозы в плазме крови ≥300 мг/дл (≥16,7 ммоль/л). У больных сахарного диабета 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротической этиологии или высоким риском, диабетической болезнью почек или сердечной недостаточностью рекомендуется использовать ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2 типа (иНЗКГ – 2) или агониста рецептора глюкагоноподобного пептида – 1 (арГПП – 1), которые показали эффективность при сердечно- сосудистых заболеваниях, независимо от уровня HbA1c в крови, учитывая индивидуальные факторы.

Установлено, что первоначальное лечение, по версии ВОЗ 2020 г., должно начинаться с назначения препарата метформина – препарата первой линии для лечения пациентов, где он не вызывает увеличение веса, не провоцирует гипогликемию и является рекомендуемым для лечения людей, которые не достигают желаемого уровня гликемии с помощью диеты и физической активности. Отмечено, что сахарный диабет нужно лечить комплексно: диета, физическая активность, препарат метформина. Препараты метформина является базовой терапией и должны назначаться в любых ситуациях при наличии нарушений углеводного обмена и отсутствия противопоказаний к их назначению. Дозировку метформина важно увеличивать постепенно в соответствии с протоколом ведения сахарного диабета: все сахароснижающие препараты надо титровать от наименьшей дозировки до необходимой для обеспечения хорошей компенсации углеводных индексов. Усиление лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостижении основных целей терапии должно быть своевременным.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, метформин, препараты сульфонилмочевины, гипергликемия, инсулинотерапия.

UDC 616.379–008.64–07

Modern Drugs in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

Marazha I. O., Nazarova D. I., Kramar S. B.

Abstract. *The purpose of the study* is to analyze the impact of type 2 diabetes on the skin, to establish the pathogenesis and analysis of modern treatments.

Materials and methods. The materials and methods of research were theoretical analysis of scientific literature; statistical methods of literature data analysis, comparative analysis and classification according to the protocol of the international prospective study International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression (INTERPRET-DD). The emphasis is placed on the relevance of research in ways to treat diabetes as a serious disease with high mortality. The statistical indicators of the disease are given and the percentages of disability are indicated. The pathogenesis of type 2 diabetes mellitus is considered and risk factors for the disease are listed. Some diabetic-associated skin symptoms are said to be a direct result of metabolic changes such as hyperglycemia and hyperlipidemia. Progressive damage to the vascular, nervous or immune systems also greatly contributes to the development of skin manifestations.

Early medication of insulin should be considered in case of continuous weight loss, symptoms of hyperglycemia or HbA1c in blood > 10% (86 mmole/mole) or plasma glucose ≥300 mg/dL (≥16.7 mmole/l). In patients with type 2 diabetes mellitus with cardiovascular diseases of atherosclerotic etiology or high risk, diabetic kidney disease or heart failure, it is recommended to use inhibitors of the sodium-dependent glucose cotransporter of the type 2 or agonists of the glucagon-1 peptide receptor, which are effective with cardiovascular diseases, regardless of the level of HbA1c in the blood, taking into account individual factors.

Conclusion. It was found that the initial treatment, according to the World Health Organization in 2020, should begin with the appointment of metformin, which is a first-line drug for the treatment of patients, that does not cause weight gain, does not provoke hypoglycemia and is recommended for the treatment of people who do not reach the desired level of glycemia through diet and physical activity. It is emphasized that diabetes

should be treated comprehensively: diet, physical activity, metformin. Metformin drugs are the basic therapy and should be prescribed in any situation in the presence of disorders of carbohydrate metabolism and if there are no contraindications to their use. It is important to increase the dosage of metformin gradually according to the diabetes management protocol: all hypoglycemic drugs should be titrated from the lowest dosage to that necessary to ensure good compensation of carbohydrate indices. Intensification of treatment of patients with type 2 diabetes mellitus in case of failure to achieve the main goals of therapy should be timely.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, metformin, sulfonylureas, hyperglycemia, insulin therapy.

ORCID and contributionship:
Iryna O. Marazha: 0000-0002-5204-7543 [A,C,D,F]
Darja I. Nazarova: 0000-0003-4927-171X [E]
Svitlana B. Kramar: 0000-0002-1285-8771 [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
Iryna O. Marazha
Dnipro, Dniprovskiy Medical Institute of Traditional and Non – Traditional Medicine,
Traditional and Non - Traditional medicine Department
17, Sevastopolski St., Dnipro 49010, Ukraine
tel: +380983432920, e-mail: irina.marazha@yandex.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/jmbs06.04.022
УДК 616.316-002.2–07-072.85
Походенько-Чудакова И. О.[1,2]

ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО РАЗРАБОТКЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ СИАЛОАДЕНИТАХ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

[1]Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь
[2]Общественное объединение «Ассоциация оральных и челюстно-лицевых хирургов Республики Беларусь», Минск, Республика Беларусь

Последние десятилетия в челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ознаменованы тем, что одними из наиболее востребованных и часто встречающихся тем исследования являются вопросы заболевания слюнных желез. Пациенты с данной патологией составляют 2,3-5,2% от общего числа лиц, госпитализированных в течение года в профильные стационарные отделения. Спектр указанных заболеваний широк и включает: пороки развития, травматические повреждения, воспалительные процессы как вирусного, так и бактериального характера, реактивно-дистрофические поражения, слюннокаменную болезнь, доброкачественные и злокачественные новообразования.

Цель работы – на основании анализа доступной отечественной и зарубежной специальной литературы по вопросам эпидемиологии, диагностики и дифференциальной диагностики хронических сиалоаденитов, выявить нерешенные задачи и определить направления дальнейших исследований.

Объекты и методы. Осуществлен анализ специальной литературы, содержащей сведения по вопросам эпидемиологии, диагностики и дифференциальной диагностики хронических сиалоаденитов. Проанализированы периодические издания за последние 10 лет, а также базовые руководства, монографии, учебные пособия без срока давности. Для осуществления анализа применен описательный метод.

Результаты. Хронические сиалоадениты и сиалозы составляют 42,0-54,4% от всей патологии слюнных желез. Это обусловлено: увеличением числа новообразований, в том числе и злокачественных как челюстно-лицевой области, так и слюнных желез; ростом показателя пациентов с заболеваниями щитовидной железы, которым в лечебных целях используют радиоактивный йод, накапливаемый и слюнными железами, что вызывает появление симптомов ксеростомии и сиалоаденита; значимой долей публикаций, указывающих на сложность дифференциальной диагностики хронических сиалоаденитов и большое число диагностических ошибок.

Заключение. Представленный материал доказывает, что задача разработки диагностических и дифференциально-диагностических тестов, применяемых при хронических сиалоаденитах, является социально значимой, относит его к разряду приоритетных и определяющих необходимость ее скорейшего эффективного решения.

Ключевые слова: диагностика, дифференциальная диагностика, хронический сиалоаденит, слюнные железы.

Введение. Последние десятилетия в челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ознаменованы тем, что одними из наиболее востребованных и часто встречающихся тем исследования являются вопросы патологии слюнных желез (СЖ) [1, 2, 3]. Пациенты с заболеваниями слюнных желез составляют 2,3-5,2% от общего числа лиц, госпитализированных в течение года в профильные стационарные отделения [4]. Спектр заболеваний СЖ достаточно широк. Он включает пороки развития, закрытые и открытые травматические повреждения, воспалительные процессы как вирусного, так и бактериального характера, реактивно-дистрофические поражения, слюннокаменную болезнь, доброкачественные (в том числе кисты) и злокачественные новообразования [5, 6].

Сиалоаденит – воспаление слюнной железы. Чаще поражает околоушные СЖ, реже – поднижнечелюстные и подъязычные. В зависимости от этиологических факторов выделяют: вирусный, грибковый и бактериальный сиалоадениты.

Объективность оценки ситуации и определение тактики лечебно-реабилитационных мероприятий СЖ напрямую зависят от результатов эпидемиологических исследований, которые предоставляют не только сведения о распространенности различных нозологических форм, но и выявляют

факторы, способствующие их возникновению и развитию [7].

Сиалоаденит может протекать как в острой, так и в хронической форме. Верифицированы следующие пути проникновения инфекционного агента: гематогенный, лимфогенный, контактный (по протяженности), интрадуктальный (из полости рта пациента) [8]. При этом наиболее часто диагностируемой воспалительной патологией СЖ являются хронические сиалоадениты [9, 10, 11].

Цель работы – на основании анализа доступной отечественной и зарубежной специальной литературы по вопросам эпидемиологии, диагностики и дифференциальной диагностики хронических сиалоаденитов, выявить нерешенные задачи и определить направления дальнейших исследований.

Объекты и методы исследования. Осуществлен анализ специальной литературы, содержащей сведения по вопросам эпидемиологии, диагностики и дифференциальной диагностики хронических сиалоаденитов.

В перечень анализируемых источников специальной литературы вошли: периодические издания за последние 10 лет, а также базовые руководства, монографии, учебные пособия без срока давности. Для осуществления анализа применен описательный метод.

Результаты исследования и их обсуждение. Хронические сиалоадениты и сиалозы составляют 42,0-54,4% от всей патологии СЖ [10]. Они занимают значимую долю в структуре патологии челюстно-лицевой области, плохо поддаются лечению, в значительной мере снижают качество жизни пациентов [1, 12, 13, 14]. Частота обращения пациентов данной категории к специалистам – челюстно-лицевым хирургам и стоматологам-хирургам составляет 4-7% от общего числа профильных обращений. Ситуацию усугубляет тот факт, что в течение последних 10 лет определена четкая тенденция к увеличению их числа [4].

Во-первых, это может быть обусловлено увеличением показателя новообразований, в том числе и злокачественных как челюстно-лицевой области [15, 16], так и слюнных желез [17, 18, 19], и применяемой при этом лучевой терапии [2, 20].

Во-вторых, при различных заболеваниях щитовидной железы: высокодифференцированных злокачественных новообразованиях, болезни Грейвса, токсической аденоме щитовидной железы широко используется радиойодтерапия [21, 22]. Известным является тот факт, что СЖ совместно со щитовидной железой обладают способностью к селективной концентрации йода. Имеются основания предполагать, что эпителиальный слой междольковых протоков способен извлекать радиоактивный лечебный ^{131}I из перидуктальных капилляров, в результате чего железы приобретают эффект радиоактивности [23]. Таким образом, СЖ могут получить значительную дозу радиационного облучения, что может явиться причиной появления симптомов ксеростомии и сиалоаденита [4]. В связи с тем, что серозные клетки обладают большей способностью накапливать радиоактивный йод, чем слизистые, очевидно, что в большей степени поражение касается околоушных СЖ по сравнению с подчелюстными и подъязычными [21].

В-третьих, нельзя не учитывать экологический фактор [24].

Значение СЖ в организме человека велико. Они, являясь железами внутренней секреции, не только продуцируют слюну и биологически активные вещества, но играют весьма важную роль в обеспечении жизнедеятельности организма: поддерживают гомеостаз полости рта и начальных отделов желудочно-кишечного тракта, обеспечивают первичную ферментативную обработку пищи, способствуя, продвижению пищевого комка [3]. Кроме того, СЖ выполняют защитную, трофическую, экскреторную, инкреторную и другие функции [25]. Они имеют связи с другими органами и системами макроорганизма: с эндокринной (щитовидной, поджелудочной и половыми железами), с нервной системой и способны реагировать изменением показателей в ответ на изменение как функционального, так и органического статуса указанных органов и их систем.

Источники специальной информации содержат многочисленные сведения о связи функционирования и состояния СЖ с деятельностью различных органов и их систем в организме пациента: щитовидной и поджелудочной железы [1, 2, 24], почек, надпочечников, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем [7]. Это указывает на множество соматических факторов, имеющих место при развитии заболеваний СЖ и объясняет то, что пациенты с указанной патологией первично могут обращаться к врачам-специалистам нестоматологического профиля (гастроэнтерологам, эндокринологам, ревматологам и т. д.).

А. В. Щипский и соавт. (2000) представили диагностические признаки латентного течения сиалоаденита, а по данным В. В. Афанасьева и соавт. (2016) из общего числа обследованных пациентов с сахарным диабетом, проходивших лечение у эндокринолога у 33,2% было выявлено увеличение слюнных желез [4]. Данная информация указывает на то, что действительное число лиц, имеющих патологию СЖ, в том числе и сиалоаденит значительно больше представленных выше значений.

При этом ряд исследователей указывает на достаточно высокую частоту распространения IgG4-ассоциированного сиалоаденита [26, 27, 28, 29]. Кроме того, известна значимая доля работ, подчеркивающих сложность дифференциальной диагностики [30, 31, 32] и значительное число диагностических ошибок при патологии СЖ [33, 34].

Вопрос диагностики и дифференциальной диагностики IgG4-ассоциированных сиалоаденитов является весьма важным для Республики Беларусь. Это обусловлено, с одной стороной, частотой сиалоаденитов [35, 36]. С другой стороны, значительной распространенностью патологии щитовидной железы [37, 38] и другими заболеваниями эндокринной системы [39]. Ситуацию усугубляют как наличие эндемических очагов, так и последствия экологической ситуации, обусловленные аварией на Чернобыльской атомной электростанции в 1996 году [40].

Заключение. Каждый из представленных фактов, как и все они в совокупности свидетельствуют, что задача разработки диагностических и дифференциально диагностических тестов, применяемых при хронических сиалоаденитах, является социально значимой и относится к разряду приоритетных и определяющих необходимость ее скорейшего эффективного решения.

Перспективы дальнейших исследований. Разработка и внедрение в практическую деятельность стоматологов-хирургов и челюстно-лицевых хирургов новых разработанных и научно обоснованных с использованием принципов доказательной медицины диагностических и дифференциально диагностических тестов, применяемых у лиц с хроническими сиалоаденитами, позволит уменьшить число осложнений, улучшить качество жизни пациентов, повысить уровень оказания специализированной медицинской помощи населению.

References

1. Gurbanov TV. Sovremennyj vzgljad na hronicheskie vospalitel'nye i reaktivno-distroficheskie zabolevanija sljunnyh zhelez [Modern view on chronic inflammatoric and reactive-dystrophic diseases of the salivary glands]. *Sovremennaya stomatologiya*. 2017; 4: 2-7. [Russian]
2. Orehov SN, Matveev SV, Karakjan AJe, Ibragimova JeZ. Prichiny narushenija sekrecii sljunnyh zhelez i sposoby lechenija [Causes of impaired salivary gland secretion and treatment methods]. *Sci Review. Medical Sci*. 2017; 4: 58-64. [Russian]
3. Elovikova TM, Grigor'ev SS. *Sljuna kak biologicheskaja zhidkost' i ee rol' v zdorov'e polosti rta: uchebnoe posobie* [Saliva as a biological fluid and its role in oral health: textbook]. Yekaterinburg: Publishing house "CIRCULATION"; 2018. [Russian]
4. Afanas'ev VV, Abdusalamov MR, Bogatov VV, Bekreev VV, Belolapotkova AV, Derjabin EI, et al. *Hirurgicheskaja stomatologija: uchebnik* [Surgical dentistry: textbook]. M: GEOTAR-Media; 2016. [Russian]
5. Panin AM. *Hirurgicheskaja stomatologija. Vospalitel'nye i distroficheskie zabolevanija sljunnyh zhelez: uchebnoe posobie* [Surgical dentistry. Inflammatory and dystrophic diseases of the salivary glands: a textbook]. M: Publishing house "Litterra"; 2020. [Russian]
6. Ugga L, Ravanelli M, Pallottino AA, Farina D, Maroldi R. Diagnostic work-up in obstructive and inflammatory salivary gland disorders. Acta Otorhinolaryngol (Italy). 2017; 37(2): 83-93. PMID: 28516970. PMCID: PMC5463527. doi: 10.14639/0392-100X-1597
7. Shayahmetov D, Yuldashev I, Alzhanova A., Kasenova N. Jepidemiologicheskie issledovanija rasprostranennosti hronicheskih form sialoadenitov [Epidemiological studies of the prevalence of chronic forms of sialiadenitis]. *Probl of Modern Sci and Edu.* 2016; 54(12): 128-32. [Russian]
8. Sadrislamova AR, Korjagin VS. Anatomija i patologija sljunnyh zhelez. Sialoadenit, sialoz [Anatomy and pathology of the salivary glands. Sialoadenitis, sialosis]. *Young Sci*. 2021; 361(19): 69-71. [Russian]
9. Brezgina AA. Klinika, diagnostika i lechenie hronicheskih recidivirujushhih sialoadenitov [Clinic, diagnosis and treatment of chronic recurrent sialoadenitis]. *Problems of Dentistry*. 2006; 2: 7-10. [Russian]
10. Runova NB. Sovremennye principy diagnostiki i lechenija zabolevanij sljunnyh zhelez [Present-day principles of diagnosis and treatment of salivary gland diseases]. *Modern Technology in Med*. 2011; 3: 152-6. [Russian]
11. Kessler AT, Bhatt AA. Review of the major and minor salivary glands, part 1: anatomy, infectious, and inflammatory processes. *J Clin Imaging Sci*. 2018; 8: 47. PMID: 30546931. PMCID: PMC6251248. doi: 10.4103/jcis.JCIS_45_18
12. Iordanishvili AK, Zhmud MV, Lobeyko VV, Ryzhak GA. Nekotorye aspekty diagnostiki sialolitiaza v stomatologicheskih lechebno-profilakticheskih uchrezhdenijah [Some aspects of diagnostics sialolithiasis in stomatologic medial-professional ilatichesky establishments]. *Biomed J Midline Ru*. 2012; 13: 726-34. [Russian]
13. Erkul E, Gillespie MB. Sialendoscopy for non-stone disorders: The current evidence. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2016; 5(1): 140-5. PMID: 28894810. PMCID: PMC5510257. doi: 10.1002/lio2.33

14. Lommen J, Schorn L, Roth B, Naujoks Ch, Handschel J, Holtmann H, et al. Sialolithiasis: retrospective analysis of the effect of an escalating treatment algorithm on patient-perceived health-related quality of life. *Head Face Med*. 2021; 17(1): 8. PMID: 33648547. PMCID: PMC7919083. doi: 10.1186/s13005-021-00259-1
15. Kochurova EV, Nikolenko VN, Kochurov VA. Sovremennye podhody k diagnostike i kompleksnomu lecheniju novoobrazovanij cheljustno-licevoj oblasti [Current approaches to diagnostics and comprehensive treatment of tumors of the maxillofacial region]. *Rus J Oncolog*. 2017; 22(2): 101-6. [Russian]. doi: 10.18821/1028-9984-2017-22-2-101-106
16. Rosen EB, Palin ChL, Huryn JM, Wong RJ. The role of maxillofacial prosthetics for the surgically treated patient at NCI-designated comprehensive cancer centers. Laryngoscope. 2019; 129(2): 409-14. PMID: 30247745. PMCID: PMC6344240. doi: 10.1002/lary.27330
17. Svetlickij PV, Aedinova IV, Volkova VL. Atipichnoe metastazirovanie pri rake okoloushhnoj sljunnoj zhelezy [Atypical metastasis in parotid salivary gland cancer]. *Int J Appl Sci Found Res*. 2015; 12(3): 459-62. [Russian]
18. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, Eds. Tumours of salivary glands. In: *WHO classification of head and neck tumours*. Lyon: IARC; 2017. p. 159-202.
19. Hellquist H, Paiva-Correia A, Poorten VV, Quer M, Hernandez-Prera JC, Andreasen S, et al. Analysis of the clinical relevance of histological classification of benign epithelial salivary gland tumours. *Adv Ther*. 2019; 36(8): 1950-74. PMID: 31209701. PMCID: PMC6822986. doi: 10.1007/s12325-019-01007-3
20. Lobeyko VV, Iordanishvili AK. Luchevye sialoadenopatii u pozhilyh i staryh ljudej i ih lechenie [Ray sialoadenopaty in older people and their treatment]. *Bull Ru. Military Med Academy*. 2014; 45(1): 75-9. [Russian]
21. Bichev RO, Gayduk IV, Panin AM, Mkrtumyan AM, Vartanyan KF, Kirienko SL, et al. Sialoadenit na fone terapii radioaktivnym jodom (Obzor literatury. Opisanie klinicheskogo sluchaja) [Sialadenitis during therapy with radioactive iodine-131. (Reviw of the literature. A case report)]. *Rus Dentistry*. 2015; 8(4): 19-24. [Russian]. doi: 10.17116/rosstomat20158419-24
22. De la Vieja A, Riesco-Eizaguirre G. Radio-iodide treatment: from molecular aspects to the clinical view. Cancers (Basel). 2021; 13(5): 995. PMID: 33673669. PMCID: PMC7957486. doi: 10.3390/cancers13050995
23. Upadhyaya A, Meng Zh, Wang P, Zhang G, Jia Q, Tan J, et al. Effects of first radioiodine ablation on functions of salivary glands in patients with differentiated thyroid cancer. *Medicine*. 2017; 96(25): e7164. PMID: 28640094. PMCID: PMC5484202. doi: 10.1097/MD.0000000000007164
24. Glazunov OA, Boiko GG, Amer AA. Sostojanie sljunnyh zhelez i slizistoj obolochki polosti rta pri porazhenii shhitovidnoj zhelezy u lic promyshlennogo regiona [The state of salivary glands and oral mucous membrane at the affection of thyroid gland in the patients from industrial region]. *Innovations in Dentistry*. 2013; 1: 18-21. [Russian]
25. Denisov AB. *Sljuna i sljunnye zhelezy* [Saliva and salivary glands]. M: RAMS; 2006. [Russian]
26. Vasilyev VI, Sokol EV, Rodionova EB, Palshina SG, Aleksandrova EN, Radenska-Lopovok SG, et al. Svjazannye s IgG4 porazhenija sljunnyh zhelez [IgG4-related salivary glands lesions]. *Therapeutic Arch*. 2015; 87(8): 92-102. [Russian]. doi: 10.17116/terarkh201587892-102
27. Alekseenko SA, Koltunov AS, Koltunov SS, Segida MA. Klinicheskij sluchaj IgG4-associirovannogo sialoadenita [A case report of IgG4-related sialoadenitis]. *Far Eastern Med. J*. 2017; 3: 93-6. [Russian]
28. Zykova A, Novikov P, Brovko M, Akulkina LA, Moiseev SV. IgG4-associirovannoe zabolevanieZh chto izmenilos' k 2020 godu [IgG4-related disease: the state of art]. *Clin Pharmacol Ther*. 2019; 29(3): 4-13. [Russian]. doi: 10.32756/0869-5490-2020-3-4-13
29. Puxeddu I, Capecchi R, Carta F, Tavoni AG, Migliorini P, Puxeddu R. Salivary gland pathology in IgG4-related disease: a comprehensive review. *J Immunol Res*. 2018 Apr 1; 2018: 6936727. PMID: 29805984. PMCID: PMC5901485. doi: 10.1155/2018/6936727
30. Vasilenko VV, Vinogradov DL, Burlakova AS. IgG4-soprjazhennaja patologija: sostojanie problem [IgG4-relatd disease: condition of the problem]. *Rus Arch Internal Med*. 2017; 7(2): 95-106. [Russian]. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-95-106
31. Torgashina AV. Differencial'naja diagnostika bakterial'nogo sialoadenita v praktike revmatologa: opisanie klinicheskogo sluchaja [Differential diagnosis of bacterial sialadenitis in a rheumatologist's practice: a case report]. *J Modern Rheumatol.* 2019; 13(1): 86-90. [Russian]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-86-90
32. Wang M, Zhang P, Lin W, Fei Y, Chen H, Li J, et al. Differences and similarities between IgG4-related disease with and without dacryoadenitis and sialoadenitis: clinical manifestations and treatment efficacy. *Arthritis Res Ther*. 2019; 21: 44. PMID: 30709411. PMCID: PMC6359790. doi: 10.1186/s13075-019-1828-8
33. Bychkov DV, Alyoshkin IG, Batoroyev YuK, Kazimirsky VA, Kekidze SYu, Khabudayeva IA, et al. Problemy klinicheskoj diagnostiki opuholej sljunnyh zhelez [Problems in clinical diagnostics of salivary tumors]. *Siberian Sci Med J*. 2016; 3: 58-61. [Russian]

34. Brennan PA, Davies B, Poller D, Mead Z, Bayne D, Puxeddu R, et al. Fine needle aspiration cytology (FNAC) of salivary gland tumors: Repeat aspiration provides further information in cases with an unclear initial cytological diagnosis. *Br J Oral-Maxillofac Surg.* 2010; 48: 26-9. PMID: 19233526. doi: 10.1016/j.bioms.2008.12.014
35. Lastovka AS, Dudareva IV, Navosha SA. *Vospalitel'nye zabolevanija sljunnyh zhelez: ucheb.-metod. posobie* [Inflammatory diseases of the salivary glands: textbook]. Minsk: BSMU; 2015. [Russian]
36. Ludchik TB, Gurbanov TV. Analiz jepidemiologii hronicheskih sialoadenitov i reaktivno-distroficheskih zabolevanij sljunnyh zhelez [Analysis of the epidemiology of chronic sialoadenitis and reactive dystrophic diseases of the salivary glands]. *New methods of prevention, diagnosis and treatment in dentistry: a collection of materials of the Republic. Sc. and Pract Conf with Internat Participat "Complex rehabilitation of patients in the clinic of orthopedic dentistry", dedicated to the 50th anniversary of the Department of Orthopedic Dentistry of the BSMU. Minsk; 2017 Sep 29*. 2017. p. 257-61. [Russian]
37. Mokhort TV, Kolomiets ND, Petrenko SV, Fedorenko EV, Mokhort AG. Dynamic monitoring of iodine sufficiency in Belarus: results and problems. *Problems of Endocrinology*. 2018; 64(3): 170-9. [Russian]. doi: 10.14341/probl8686
38. Petrenko SV, Leushev BJ, Gulyaeva LS, Nikitin DA, Laptenok SA. Se, I, Fe, and Zn supply in population of various ecological regions of the Republic of Belarus with high incidence of thyroid disorders. *Ecology*. 2018; 4: 109-18. [Russian]
39. Koritko SS, Hmara IM, Salko OB, Antsipau VV. Bolezni jendokrinnoj sistemy v Belarusi – statisticheskoe i demograficheskoe sopostavlenija [Endocrine discorders in Belarus – statistical and demographic comparisons]. *Me. News*. 2013; 3: 42-8. [Russian]
40. Jakubovskij SV. *Zabolevanija shhitovidnoj i okoloshhitovidnyh zhelez: ucheb.-metod. posobie* [Diseases of the thyroid and parathyroid glands: textbook]. Minsk: BSMU; 2018. [Russian]

УДК 616.316-002.2–07-072.85

ОБҐРУНТУВАННЯ ЦІЛЕСПРЯМОВАНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ З РОЗРОБКИ ДІАГНОСТИЧНИХ ТА ДИФЕРЕНЦІЙНО-ДІАГНОСТИЧНИХ ТЕСТІВ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ХРОНІЧНИХ СІАЛОАДЕНІТАХ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Походенько-Чудакова І. О.

Резюме. Останні десятиліття в щелепно-лицевої хірургії та хірургічній стоматології ознаменовані тим, що однією з найбільш затребуваних і часто зустрічаємих тем дослідження є питання патології слинних залоз. Пацієнти з даною патологією складають 2,3-5,2% від загального числа осіб, госпіталізованих протягом року в профільні стаціонарні відділення. Спектр зазначених захворювань широкий і включає: пороки розвитку; травматичні ушкодження; запальні процеси як вірусного, так і бактеріального характеру; реактивно-дистрофічні ураження; слинокам'яну хворобу; доброякісні та злоякісні новоутворення. Сіалоаденіт може протікати як в гострій, так і в хронічній формі. При цьому визначені шляхи проникнення інфекційного агента: гематогенний, лімфогенний, контактний, інтрадуктальний.

Мета роботи – на підставі аналізу доступної вітчизняної та зарубіжної спеціальної літератури з питань епідеміології, діагностики та диференціальної діагностики хронічних сіалоаденітів виявити невирішені завдання і визначити напрямки подальших досліджень.

Об'єкт і методи. Здійснено аналіз спеціальної літератури, що містить відомості з питань епідеміології, діагностики та диференціальної діагностики хронічних сіалоаденітів. Проаналізовано періодичні видання за останні 10 років, а також базові посібники, монографії, навчальні посібники без строку давності. Для здійснення аналізу застосований описовий метод.

Результати. Хронічні сіалоаденіти і сіалози складають 42,0-54,4% від всіх патологій слинних залоз. Це обумовлено збільшенням числа новоутворень, в тому числі і злоякісних: як щелепно-лицевої ділянки, так і слинних залоз; збільшується число пацієнтів із захворюваннями щитоподібної залози, яким в лікувальних цілях використовують радіоактивний йод, який накопичують і слинні залози, що викликає появу симптомів ксеростомії і сіалоаденіта; значущою часткою публікацій, що вказують на складність диференціальної діагностики хронічних сіалоаденітів і велике число діагностичних помилок.

Заключення. Представлений матеріал доводить, що завдання розробки діагностичних і диференційно-діагностичних тестів, що застосовуються при хронічних сіалоаденітах, є соціально значущим, відносить його до розряду пріоритетних, і визначається необхідність його якнайшвидшого ефективного вирішення.

Ключові слова: діагностика, диференціальна діагностика, хронічний сіалоаденіт, слинні залози.

UDC 616.316-002.2–07-072.85

Substantiation of Targeted Research on the Development of Diagnostic and Differential-Diagnostic Tests Used in Chronic Sialoadenitis. Literature review

Pohodenko-Chudakova I. O.

Abstract. The last decades in maxillofacial surgery and surgical dentistry are marked by the fact that one of the most popular and frequently encountered research topics is the pathology of the salivary glands. Patients with this pathology make up 2.3-5.2% of the total number of persons hospitalized during the year in specialized inpatient departments. The spectrum of these diseases is wide and includes: malformations, traumatic injuries, inflammatory processes of both viral and bacterial nature, reactive dystrophic lesions, salivary stone disease, benign and malignant neoplasms. Sialoadenitis can occur in both acute and chronic forms. At the same time, the ways of penetration of the infectious agent were determined: hematogenic, lymphogenic, contact, intraductal. The most frequently diagnosed inflammatory pathology of the salivary glands is chronic sialoadenitis.

The purpose of the study is to identify unsolved problems and determine the directions of further research based on the analysis of available domestic and foreign specialized literature on epidemiology, diagnosis and differential diagnosis of chronic sialoadenitis.

Materials and methods. The analysis of specialized literature containing information on the epidemiology, diagnosis and differential diagnosis of chronic sialoadenitis was carried out. The article analyzes periodicals for the last 10 years, as well as basic manuals, monographs, and textbooks without a statute of limitations. The descriptive method is used for the analysis.

Results and discussion. Chronic sialoadenitis and sialosis account for 42.0-54.4% of the total pathology of the salivary glands. This is due to: an increase in the number of neoplasms, including malignant ones both in the maxillofacial region and in the salivary glands; an increase in the number of patients with thyroid diseases who use radioactive iodine for therapeutic purposes, which also accumulates in the salivary glands, which causes the appearance of symptoms of xerostomia and sialoadenitis; a significant share of publications indicating the complexity of the differential diagnosis of chronic sialoadenitis and a large number of diagnostic errors.

Conclusion. The presented material proves that the task of developing diagnostic and differential-diagnostic tests used in chronic sialoadenitis is socially significant and belongs to the category of priority and determines the need for its early effective solution. The development and implementation of new diagnostic and differential-diagnostic tests developed and scientifically based on the principles of evidence-based medicine, used in patients with chronic sialoadenitis, will reduce the number of complications, improve the quality of life of patients, and increase the level of specialized medical care to the population.

Keywords: diagnosis, differential diagnosis, chronic sialoadenitis, salivary glands.

ORCID and contributionship:

Irina O. Pohodenko-Chudakova: 0000-0002-0353-0125 [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 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/jmbs06.04.028
УДК 615.85-028.76Рейкі
Хіра Х. С., Нажар С. С. Х.

ПЕРЕДУМОВИ ДО ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ РЕЙКІ У ФІЗИЧНІЙ ТЕРАПІЇ

Донецький національний медичний університет, Кропивницький, Україна

У статті наведені узагальнені дані стосовно перевірки ефективності методу нетрадиційної біоенергетичної медицини Рейкі інструментами сучасної доказової медицини протягом останніх двох десятиріч. Описані загальні принципи терапії, історія виникнення методу та поширення його на території Японії, США та європейських країн.

Мета. Дослідження проведено з метою визначити можливість використання методу Рейкі у фізичній терапії та реабілітації пацієнтів.

Результати та висновки. Визначені найбільші дослідження ефективності Рейкі відносно подолання болю, відновлення анатомічної цілісності тканин та органів, відновлення функціонального діапазону руху та чутливості. Відзначено, що у невеликих дослідженнях ефективності Рейкі для подолання тривоги, болю, депресії, у комплексній реабілітації жертв насильства, виявлені окремі позитивні ефекти методу, які практично ніколи не враховуються авторами систематичних та мета-аналізів у зв'язку з незрозумілим дизайном первинних досліджень, низького рівню доказів, маленьких груп обстежених пацієнтів. Не знайдено доказів ефективності методу Рейкі у фізичній терапії та реабілітації у контактному, безконтактному та дистанційному виконанні. Навіть існування «біополя», корекцію якого проводять майстри Рейкі, більшість вчених-медиків вважають вигадкою. Але окремі факти про покращення психологічного стану пацієнтів, зміну біохімічних показників, а також зацікавленість методом дослідниками з різних країн протягом останніх десятиріч стають підґрунтям для продовження досліджень ефективності методу. Суб'єктивна задоволеність частини пацієнтів, щодо яких у реабілітації та фізичній терапії застосовано Рейкі, перевищує клінічні ефекти, перевірені методами подвійного плацебоконтрольованого рандомізованого дослідження. Тому Рейкі не може бути рекомендоване у якості єдиного терапевтичного методу, але може бути включено до комплексної фізичної терапії у якості додаткового методу та за умови розуміння його дії в якості плацебо. Подальші дослідження методу можна вважати доцільними у зв'язку добрим сприйняттям багатьма пацієнтами у описаних дослідженнях, які були проаналізовані в огляді, зацікавленістю дослідниками з різних країн та відсутністю шкоди для пацієнтів.

Ключові слова: Рейкі, фізична реабілітація, доказова медицина, систематичні та мета-аналізи, ефект плацебо.

Вступ. Рейкі – вид нетрадиційної терапії, заснованої на біоенергетичному впливі, якій відбувається або шляхом доторкання цілителя долонями до пацієнта, або на відстані у сотні кілометрів, якщо цілитель впевнений у своєму енергетичному зв'язку з пацієнтом [1, 2]. Метод Рейкі не визнаний офіційною медичною наукою, однак більшість країн світу відносить його до запропонованої групи професій Міжнародної організації труда «Лікарі народної медицини та цілителі, які лікують навіюванням та молитвами» [3]. У деяких країнах робота з використанням терапії Рейкі не визнається медичною діяльністю, тому не ліцензується [4]. Вважається, що така терапія не може нанести шкоди та не має побічної дії, а її позитивні ефекти належать до сфери плацебо [5]. В Україні терапія Рейкі належить до методів нетрадиційної медицини та цілительства [6], підлягає ліцензуванню відповідно до наказів МОЗ України: № 195 від 10.08.2000 [7] – діяв до 20.02.2001; № 36 від 11.02.1998 [8] – діяв до 16.03.2016; № 189 від 16.03.2016 [9] – діє до теперішнього часу. За західною медичної трактовкою метод належить до «інтегративної, комплементарної та альтернативної медицини» [10], разом з йогою, цігун, тай-цзі та іншими. Вивченням ефективності Рейкі у США з 2015 року займається Національний центр комплементарної та інтегративної медицини (National Center for Complementary and Integrative Health, NCCIH). З 1992 до 1998 року він називався Офісом нетрадиційної медицини Національного інституту здоров'я (NIH) США, з 1998 до 2015 року – Національним центром комплементарної та альтернативної медицини (National Center for Complementary and Alternative Medicine, NCCAM). За даними цього центру у різні періоди життя 38% дорослих американців і 12% дітей використовують для лікування методи альтернативної медицини, та лише 0,5% енергетичні методи, до яких належить Рейкі. Якоюсь мірою зміна назви NCCIH відображає зміну ставлення медичної спільноти до нетрадиційної медицини. Так, до *альтернативної* медицини належать методи, які використовуються замість офіційної медицини,

до *комплементарної* медицини – які використовуються разом з методами офіційної медицини, а до *інтегративної* – методи, які враховують всі адекватні методи з доведеною клінічною ефективністю. Переконливим доказом клінічної ефективності є достовірна різниця між кількістю випадків одужання за умови застосування подвійного засліпленого плацебоконтрольованого методу, а ніяк не багаторічна традиція використання методу. Детально описаний клінічний метод за відтворення всіх умов має дати такий самий статистично достовірний результат за вибіркою пацієнтів. Додатковою умовою доведеності може слугувати чітке розуміння механізму фізіологічної дії.

Метод Рейкі у світі практикує близька 500 000 цілителів. В Україні щорічно проводиться міжнародна конференція по системі Рейкі [11], на якій відбувається обмін досвідом між представниками різних напрямків Рейкі. Найбільшу зацікавленість методом демонструють медичні сестри, до обов'язків яких належать догляд за пацієнтами з хронічним болем, пацієнтами з тривалим періодом реабілітації. Фізичний контакт з пацієнтом часто приносить полегшення. І найближчим до уніфікації такого фізичного впливу можна вважати саме Рейкі. Метод передбачає «налаштування»: перший контакт майстра Рейкі з пацієнтом потребує часу, щоб терапевт відчув енергію пацієнта, зрозумів можливості (межі) свого впливу, як мінімум до кінця першого терапевтичного сеансу, а краще і до кінця всього терапевтичного курсу. Немає канонічних позицій рук терапевта, мінімального чи максимального часу впливу, але загальними для всіх методів є принципи:

1. Спрямувати енергію, яку вміє концентрувати терапевт, до областей тіла пацієнта, в яких ця енергія має, за відчуттями терапевта, хворобливий характер, або існує її нестача.
2. Впливати до моменту, коли, за відчуттями терапевта, енергія пацієнта на ділянці впливу стала більш здоровою та її запас поповнено. Із зростанням досвіду терапевта накопичується його особистий досвід визначення відчуттів самого терапевта та відгуків пацієнта про те, скільки енергії має бути у кожній ділянці тіла, та якою має бути ця енергія у здоровому органі.

Для зосередження на лікуванні та посилення терапевтичного ефекту більшість майстрів Рейки використовує стандартний набір символів у вигляді японських ієрогліфів, які мають значення «захисту», «швидкого зцілення», «рівноваги», «сили», та ін. Ці символи терапевт може уявляти під час проведення сеансу Рейкі, або мати у вигляді малюнків у своєму терапевтичному кабінеті. Не зважаючи на духовну складову терапії, майстри Рейки вважають метод універсальним, який діє незалежно від духовної складової.

Мета дослідження. Дане дослідження проведене з метою перевірити ці переконання з точки зору доказової медицини та визначити доцільність використання методу Рейкі у фізичній терапії та реабілітації пацієнтів, навіть якщо позитивні ефекти методу обумовлені виключно ефектом плацебо.

Метод Рейкі викликає цікавість багатьох дослідників в останні роки: вивчають питання лікування з його допомогою больового синдрому, тривожних розладів [12, 13], депресії [14], покрашення імунітету [15], для комплексної реабілітації жертв насильства [16], інш., але дизайн дослідження ефективності методу побудувати вкрай важко. По-перше, метод заснований на енергетичному впливі людини, а не фізіотерапевтичного обладнання. Немає двох однакових людей, що унеможливлює об'єктивізацію впливу. Кожний майстер Рейкі після навчання та початку самостійної лікувальної діяльності формує власний стиль, виробляє власні методи впливу на пацієнта, видозмінює систему відповідного до власного світовідчуття. По-друге, наявність «біополя», з яким взаємодіють майстри Рейкі, вважається антинауковою вигадкою [17], тому як не існує надійного методу реєстрації його фізичних параметрів. По-третє, неможливо забезпечити подвійне сліпе плацебоконтрольоване дослідження, якщо для лікування потрібен безпосередній контакт цілителя з пацієнтом. Не існує також доказів того, що майстер Рейкі може зімітувати лікувальний сеанс у випадку звичайного зовні тілесного контакту, або що ненавчена Рейкі людини взагалі не впливає на іншу біоенергетично.

Історія методу. Походження методу Рейкі у сучасному вигляді пов'язують з роботою Мікао Усуі (англійською *Usui Mikao*), який заснував однойменне товариство цілителів у Токіо у 1922 році з дозволу імператора Японії [18]. У 1925 році учень Усуі Чуджіро Хаяши заснував у Токіо організацію під назвою Хаяши рейкі кенкюкай (Товариство Хаяши з дослідження Рейкі). У 1935 році американка японського походження Хавайо Таката (1900–1980 рр. життя) після навчання у Токіо приїхала на Гавайські острови та відкрила там школу Рейкі. Хавайо Таката підлаштувала ідеологію нової школи під християнські традиції, завдяки чому вчення Рейкі легше розповсюджується християнським світом. Протягом десяти років у США було відкрито декілька аналогічних шкіл, після чого майстри Рейкі почали медичну практику у Європі. Використання методу Рейкі вимагає духовної впевненості цілителя лікувати хворобу. Тому разом з медициною та психологією від майстра Рейкі очікують знань з історії, філософії та релігій (східних

та християнства перш за все). Японською мовою назва методу позначається двома ієрогліфами: *рей* (має значення дух, душа, Всесвіт); *кі* (має значення *розум, настрій, енергія*).

Участь у лікуванні пацієнтів вимагає від цілителя постійного самовдосконалення: розвитку чутливості рук, медитацій, виконання етичних установок школи енергетичної терапії [19]. Зокрема, настанови Мікао Усуі своїм учням були такими: не гніватися, не турбуватися, завжди бути вдячними, присвячувати себе роботі, молитися від серця. Саме остання настанова є формальною ознакою релігійності цього напрямку терапії, за що у багатьох релігійних країнах метод Рейкі довго перебував під забороною за ознакою належності до недомінуючої релігії, а у багатьох світських країнах не був рекомендований для використання в установах, які фінансуються державним коштом. Етичні та релігійні ідеї Мікао Усуі та його головних послідовників як у Японії, так у США та Європі, більшою мірою співзвучні даосизму, синтоїзму та буддизму [20]. Але задля досягнення цілі зробити метод доступним людям у багатьох країнах світу в опублікованих книгах лідери руху Рейки були вкрай обережні з просуванням будь-якої конкретної релігії. Ця обережність мала і наслідки для однонаправленості руху Рейкі: кожний новий яскравий лідер руху вносив до методології Рейкі свої деталі, і без зв'язку з консервативним релігійним вченням швидко видозмінював теорію і ідеологію школи, розходився у думках з партнерами та вчителями, відокремлювався та створював свою версію терапії.

Рейкі для боротьби з болем

Біль є супутником багатьох патологічних процесів и об'єктом терапевтичного впливу під час фізичної реабілітації [21]. Окрім медикаментозного впливу для боротьби з болем традиційно використовуються анальгетики, найбільш сильні з них – наркотичні. Зловживання опіоїдами, рекомендованих лікарями для полегшення болю, з кінця 1990-х визнано проблемою у багатьох країнах світу. Одночасно з лікуванням опійної наркоманії проводився пошук методів лікування болю без наркотичних анальгетиків. Фізична терапія виявилася більш безпечною для лікування та управління болем, але потребувала багато часу для налаштування хворих на психологічне несприйняття болю, відволікання від болю. Для вгамування болю фізіотерапевти зосереджуються не лише на пошкодженій тканині, а також враховують впливи навколишнього середовища, стрес, психологічний стан пацієнта, соціальні умови життя, які можуть впливати на кількість відчутого болю.

Фізіотерапевт діє як фахівець з руху та мануальної терапії [22]. Виявивши пошкоджену тканину при гострому болі, він пропонує пацієнту фізичні вправи, які до загоєння ран обмежують рух пошкодженої ділянки, а після загоєння змушують її бути у активному русі. При хронічному болі фізіотерапевт визначає попередні травми, неправильні схеми рухів, м'язову слабкість, зони скутості, страх, негативні емоції, соціальні фактори, які спричиняють біль. До комплексів фізичних вправ зазвичай додають мануальну терапію, яка може включати Рейкі. Також часто використовуються лід, тепло, електростимуляція певних областей тіла [23]. Фізіотерапевтичні методи передбачають градуйовану експозицію: з поступовим нарощуванням сили впливу як під час одного сеансу або тренування, так и під час усього курсу фізичної терапії та реабілітації [24]. Стосовно терапії Рейкі не має переконливих інструкцій для терапевтів з дозованого впливу, лише описи послідовності розташування рук терапевта при лікуванні гострого і хронічного болю.

Жодний дослідник під час складання систематичних або мета-аналізів щодо ефективності методу Рейкі не знайшов переконливих доказів його ефективності для лікування болю. Рандомізоване контрольоване клінічне дослідження Assefi N. et al. 2008 року не показало відмінного від контролю позитивного ефекту Рейки за використання у випадку лікування хронічного болю у хворих на фібраміалгію [25]. Дослідження було проведено на 100 дорослих хворих на фібраміалгію, які отримували сеанси Рейкі протягом 8 тижнів 2 рази на тиждень. Інше рандомізоване контрольоване подвійне засліплене клінічне дослідження Vandervaart S. et al. 2011 року щодо полегшення болю при кесаревому розтині також не підтвердило ефективності методу [26].

Дослідники NCCIH відмітили, що близька 1,2 млн. американців використовують Рейкі для боротьби з болем та депресією після кесаревого розтину, хоча ні само дослідження, ні вивчені авторами попередні дослідження не підтверджують його ефективності. У цьому дослідження дистанційне Рейкі було застосоване дослідниками задля подолання проблеми відсутності подвійного засліплення. Були використані по три віддалених сеанси Рейкі. Біль оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали (VAS) [27] протягом 1–3 днів. Враховували потребу жінок у опіоїдних препаратах, їх спожиту дозу, швидкість загоєння післяопераційної рани та життєво важливі показники (температуру тіла, частоту серцевих скорочень та дихання, артеріальний тиск, глюкозу, кисень та електроліти крові, сечовипускання та дефекацію).

В доступній літературі за словосполученнями «надійні докази зниження болю методом Рейкі» («reliable evidence of pain reduction by Reiki»)

та подібними за контекстним пошуком у базах PubMed та Google Scholar статей не знайдено. При цьому лікування болю заявлене майстрами Рейкі як одне з головних напрямків застосування методу [28]. Однак на щастя чисельних пацієнтів, які звертаються до Рейкі з вірою в успіх методу, терапевти Рейкі радять у випадках серйозних проблем зі здоров'ям звертатися до традиційної європейської медицини та використовувати Рейкі лише як додатковий метод. Завдяки подібній настанові атаки на школи Рейкі відбуваються лише з релігійних міркувань. Зокрема, православна церква [29] та православна спільнота [30] вкрай негативно, і навіть агресивно, ставляться до Рейкі, закликаючи до її знищення. Менш агресивна у риториці, але не менш забарвлене термінологічне ставлення до методу Української греко-католицької церкви [31]. У зв'язку з постійними посиланнями майстрів нетрадиційної медицини (зокрема Рейкі) до духовних практик від християн часто лунають обвинувачення у зверненні лікарів до диявола [32]. І це не зважаючи на розповсюджену серед християнських священиків традицію полегшувати фізичні страждання накладанням рук на парафіян [33].

Не маючи на меті боротьбу з конкурентами, які самовдосконалюються та звертаються у молитвах «не за потрібною традицією», науковці досліджують ефекти накладання рук на пацієнтів шляхом систематичних обзорів та мета-аналізу [34]. Мета-аналіз зменшує ступінь статистичної помилки обрахування результатів аналогічних за темою та дизайном невеликих досліджень за рахунок поєднання їх результатів. В менш масштабних дослідженнях показана ефективність Рейкі для вгамування болю та полегшення депресії жінок після гістеректомії [35] та болю у онкологічних хворих [36, 37]. Позитивні результати дистанційної Рейкі (коли терапевт знаходиться за сотні кілометрів від пацієнта) у порівнянні з традиційної контактною (з покладанням рук терапевта на ділянки тіла пацієнта) або безконтактною (руки терапевта знаходяться за 10-15 см від тіла пацієнта) не виглядають переконливо, тому що групою порівняння не були люди без будь-якого лікування, або з іншими фізіотерапевтичними методам лікування. Дослідники також говорять про можливий позитивний психотерапевтичний вплив цілителя, який надає пацієнту впевненість у власних силах для одужання, фактично мобілізує резерви його організму, а тому сам вплив Рейкі залишається в межах плацебо.

З тих самих міркувань автори систематичного кокрейнівського обзору [38], які досліджували ефективність методів позбавлення від болю у 2012 році [39], навіть не включають метод Рейки до даних аналізу: під час дослідження методів масажу шиї розглядалися статті дослідників стосовно класичного західного, традиційного китайського масажу, самомасажу тростиною, розвантаження потилиці, ішемічної компресії, стосовно яких було достатньо даних (усього 15 досліджень). До груп порівняння обраних для дослідження звітів входили особи без лікування, лікування за допомогою гарячих компресів, активних рухомих вправ, акупунктури, лазеротерапії, ручної тяги та іммобілізації. Стосовно використання методу Рейкі дослідники знайшли лише один звіт, який описував недостатню кількість спостережень та мав незрозумілий дизайн: не було зрозуміло, за якою саме методикою виконувалися процедури, яку кваліфікацію та досвід мали терапевти.

У систематичному обзорі Lee M.S. et al. 2008 року [40] також відзначено співвідношення: з 205 потенційно релевантних досліджень для узагальненої та критичної оцінки доказів ефективності Рейкі автори змогли відібрати 9 рандомізованих клінічних досліджень (4,4%). Методологічну якість оцінювали за шкалою Jadad [41], яка дозволяє оцінити ефективність засліплення дослідження, нівелювати погану рандомізацію, ефект плацебо, упередженість вибору. Лише у одному з 9-ти досліджень автори дійшли висновку про позитивний вплив методу Рейкі зі зменшення білю, тривожності та депресії у порівнянні з контролем. У іншому дослідженні були показані позитивні ефекти дистанційного Рейкі у порівнянні з контактним контролем. Інші дослідження не показали будь-якого впливу щодо відновлення після ішемічного інсульту, зменшення тривожності вагітних, які перенесли амніоцентез, зниження болю за діабетичної нейропатії, зменшення проявів тривожності та депресію у жінок, які проходять біопсію молочної залози. Рейкі не впливало на життєво важливі показники, потребу в анальгетиках, час післяопераційного відновлення. Більшість випробувань мали методологічні недоліки у вигляді невеликого обсягу вибірки, незрозумілого дизайну дослідження та поганої звітності. Якість доказів була оцінена дослідниками як дуже низька узагальнено, а ефективність Рейкі на їх думку залишилася недоведеною.

У кокрейнівському дослідженні Joyce J. et al. 2015 року щодо впливу Рейкі на депресію та тривожність [42] якість доказів проаналізованих досліджень була визнана дослідниками дещо кращою («помірною»), але недостатньою для висновку стосовно ефективності.

Рейкі для відновлення анатомічної цілісності тканин і органів

Одне з заявлених майстрами Рейкі напрямків використання методу – лікування пошкоджених тканин (опіки, запалення, післяопераційні рани) [43]. У випадках, коли дотик до тіла, навіть незначний, протипоказаний, техніки Рейкі передбачають

вплив енергією рук терапевта на відстані 10-15 см від тіла пацієнта [44]. Період відновлення тканин та загоєння ран у пацієнтів часто проходить у тісному контакті з середнім медичним персоналом, який частіше вірить у ефективність Рейкі. Натомість лікарі ставляться до Рейкі більш скептично, тому що враховують перш за все наукові публікації щодо ефективності того чи іншого методу. Лікарі також менше схильні практикувати Рейкі задля більш швидкого одужання своїх пацієнтів навіть у вигляді експерименту [45]. Деякі окремі спостереження щодо ефективності Рейкі у хірургічних хворих у післяопераційному періоді схильні пояснювати ефектом уваги: пацієнти швидше відновлюються, якщо відчувають турботу, підкріплену фізичними дотиками [46]. Тому переконливим виглядає припущення, що замість Рейкі задля більш швидкого загоєння післяопераційних ран міг бути у нагоді будь-який тілесний контакт, який пацієнт може відчувати одночасно з турботою про себе. З цього припущення логічне також інше: дизайн дослідження, у якому у якості контролю роль майстра Рейкі грає найнятий актор, невдалий. Тому що актор може вчиняти такий самий енергетичний вплив, про який сам не здогадується, а його присутність може таким самим чином мобілізувати внутрішні сили організму пацієнта задля одужання у відповідь на «вдавану» терапію, турботу и дотик.

Рейкі для відновлення функціонального діапазону руху та чутливості

Серед заявлених ефектів Рейкі є реабілітація при серцево-судинних захворюваннях. Вивченням цих ефектів дослідники займаються з 1960-х років. Вивчення цих ефектів позитивного результату не дало [47]. Повторна перевірка подібних ефектів була відновлена у декількох дослідженнях, ініційованих NCCIH. Дослідження Friedman R.S. et al. 2010 року [48] було присвячене вивченню впливу Рейкі на вегетативні розлади та варіабельність серцевого ритму пацієнтів, що перенесли гострий коронарний розлад, інфаркт міокарду. Дослідники зауважили, що бета-блокаторів недостатньо задля усунення як органічних наслідків кардіальної події, так і стресу. Пацієнти були рандомізовані протягом 72 годин після кризи, розділені на групи, які получали звичайну медикаментозну терапію, таку саму терапію у поєднанні з Рейкі та терапію з розслаблюючою медитативною музикою у темпі спокійного серцебиття. Емоційний стан пацієнтів оцінювали за 10-бальною шкалою Лікерта, стан роботи серця – за даними Холтерівського моніторування. Демографічні та клінічні дані порівнювали між групами (аналіз таблиці непередбачених ситуацій, категоріальні змінні; дисперсійний аналіз, безперервні змінні). Отримані дані порівнювалися парним t-тестом та стандартною регресією. Середній вік становив 60±13 років, 72% складали чоловіки. Не було значущих відмінностей між групами за показниками локалізації інфаркту міокарда, наявності діабету, практики куріння, використання бета-блокаторів, попереднього застосування додаткових/альтернативних лікарських засобів). Під впливом Рейкі пацієнти показали нижчий рівень частоти серцевих скорочень, але після сенсу стандартної тривалості. На початку дослідження ці показники були однаковими в усіх групах. Електрокардіографічні дані були отримані стосовно 12 пацієнтів Рейкі та 25 пацієнтів двох контрольних груп (у тому числі 13 пацієнтів групи контролю, яким давали слухати музику). Варіабельність серцевого ритму (ВСР) значно зросла порівняно з вихідним рівнем у групі під впливом Рейкі (0,58±0,15; p = 0,02), але помітно не змінилася в контрольній групі (0,06±0,16; p = 0,007) і загалом незначно знизилася в групі контрольної музики (0,10±0,16; p = 0,025). Середнє збільшення інтервалу R-R при лікуванні Рейкі було значно більшим, ніж при контролі музики (46,49±11,3 проти 0,22±10,9; p = 0,002), але не більше, ніж у контрольній групі без додаткових впливів (41,40±11,3, p = 0,79). Дані про варіабельність серцевого ритму були співставленні з піками тропоніну, що підтвердило здогадку дослідників про значний вплив Рейкі на ВСР (при двофакторному аналізі p = 0,05). Оцінка емоційних станів за шкалою Лікерта довела позитивний вплив Рейкі за рахунок підвищення балів позитивних емоційних станів (щасливий, розслаблений, спокійний) та зниження негативних (стресовий, злий, сумний, розчарований, стурбований, переляканий, тривожний). Рейкі мав більший вплив ніж музика, а музика – більший ніж спокій. Дослідниками був зроблений висновок про позитивний вплив Рейкі на короткочасну вегетативну рівновагу та психологічне самопочуття у пацієнтів після коронарних криз. Враховуючи факт, що Рейкі проводили медсестри кардіологічних відділень, які пройшли відповідну підготовку, дослідники запропонували включити Рейкі в стандартну лікарняну допомогу, щоб забезпечити терапевтичну користь без додаткових витрат або порушення робочого дня медсестер.

У дослідженні Shiflett S.C. et al. 2002 [49] щодо постінсультної реабілітації було обстежено 50 хворих з підгострою формою інсульту, які були розподілені на групи з участю у лікуванні майстра Рейкі, з участю у лікуванні псевдо-майстра Рейкі та без лікування Рейкі. Всі пацієнти отримували стандартну реабілітаційну терапію. Рейкі не мав жодного клінічно корисного ефекту на відновлення рухомої активності пацієнтів після інсульту. Суб'єктивне відчуття позитивного впливу у деяких пацієнтів дослідниками було віднесено до ефектів

уваги чи плацебо. На хронічні захворювання «з некерованою траєкторією» (наприклад, на нейродегенеративні) впливає відчуття пацієнтом миру та благополуччя, але оцінка об'єктивних результатів лікування має відбуватися без переваги впливу емоційного стану. Тому навіть при вивчення задоволеності лікуванням пацієнтам ставили запитання про вплив на оцінку зникнення конкретних симптомів: їх просили пригадати, як вони відчували себе у день, коли симптом значно послабився, та коли зник остаточно.

Вивчення ефективності застосування Рейкі у хворих на розсіяний склероз, вовчак, фіброматоз, виконане Wirth D.P. у 1995 році [50], не показало клінічної ефективності Рейкі, але довело зв'язок між результатом комплексного тривалого алопатичного лікування з виправданням очікування пацієнтів щодо лікування. У суспільстві існує думка, що за наявності тривалих розладів здоров'я з порушенням функцій чутливості і руху для протистояння хворобі і підтримання терпіння доцільне звертатися до ідеї духовного зцілення, що і пропонує Рейкі. А ступень відновлення можливості вільного руху визначали за критерієм коли пацієнт вже міг виконати стандартну рухому дію (наприклад, самостійно присісти, або якщо він чітко відчув, що свобода руху підвищилася в рази, а скованість та інші перепони для руху більше не супроводжують його постійно).

Відновлення функціональності рухів та чутливості супроводжується покращенням якості життя пацієнтів [51]. Тому Рейки може бути корисним інструментом у самостійному управлінні проблемами якості життя. Наприклад, у жінок, хворих на рак [52]. Покращення якості життя може бути пов'язано у хворих, які позбавилися від симптомів, з тим, що вони *відчувають* (біль, обмеженість руху, тощо) або *розуміють* (наприклад, коли постійно контролюють які-небудь параметри клінічних аналізів, довго не мають бажаного позитивного зрушення у бік нормалізації показників, та раптом покращення стається).

Припущення щодо можливого механізму дії методу Рейкі

Їх роблять практично всі дослідники методу. Найбільш переконливими нам здаються фізичні пояснення про вплив електромагнітних полів від нервових закінчень рук цілителя, які індукують електричних рух у нервових закінченнях пацієнта. Об'єктивізація впливу біоенергетичного лікування можливе шляхом розробки апаратури, яка може фіксувати хоча б відомі поля теплового (інфрачервоного) спектру та електромагнітні під час передачі нервового імпульсу [53]. Окремі відомі позитивні ефекти магнітів та електромагнітних полів, які використовуються у фізіотерапії та генеруються апаратними методами, також досліджувалися на предмет зв'язку з відновлення функцій рухомої активності та чутливості [54]. Позитивні фізичні ефекти дії цих полів дозволяють спрогнозувати, що напрямок порівняння дії апаратів та рук енерготерапевта найбільш перспективний у подальшому дослідженні ефектів Рейкі. Зауважимо, що інтерес до досліджень Рейкі поки що не втрачений, але інструментами доказової медицини з сучасними поясненнями механізму дії методу вдається отримати лише негативну відповідь на питання, чи ефективна Рейкі у фізичній реабілітації та терапії взагалі.

Висновки

1. У дизайні клінічних досліджень ефективності методу Рейкі різних напрямків медичної допомоги вивчаються симптоми, які належать до фізичної реабілітації – біль, відновлення анатомічної цілісності тканин та органів, відновлення функціонального діапазону руху та чутливості. Вплив Рейкі на біль вивчають разом зі впливом на прояви депресії та тривожності. Не отримано переконливих доказів достатнього впливу на біль на рівні використання Рейкі у якості єдиного терапевтичного методу. Стосовно позитивного впливу методу Рейкі на біль в якості додаткового дієвого методу є окремі невеликі дослідження з незрозумілим дизайном і неякісними доказами, які не витримують перевірки при узагальнені шляхом включення до систематичних оглядів та мета-аналізів. З точки зору доказової медицини Рейкі не має ефекту для надійного зниження рівня болю.
2. Не доведений позитивний вплив Рейкі також стосовно відновлення анатомічної цілісності тканин та органів, відновлення функціонального діапазону руху та чутливості. Метод Рейкі не може бути рекомендований для фізичної реабілітації як самостійний. Як додатковий метод фізичної реабілітації він може бути використаний, але з чітким формулюванням «у якості методу плацебо».
3. Дизайн будь-яких досліджень ефективності методу Рейкі ускладнений у зв'язку з суб'єктивністю терапевтичного пливу та відсутністю надійних методів вимірювання сили і навіть самої природи впливу. Відсутність відчутного впливу методу Рейкі дає можливість вважати його безпечним, таким, що не може нанести шкоду здоров'ю людини, а тому не вимагає ліцензування. Однак існує ризик у випадку рекомендації використання методу Рейкі замість сучасної традиційної медицини для лікування серйозних хвороб та станів.

Перспективи подальших досліджень. Звертає на себе увагу факт, що всі дослідники методу Рейкі захоплюються самою можливістю подібного впливу, як тільки починаються спостереження за терапевтичним процесом. Навіть якщо з точки зору доказової медицини та медичної статистики не знайдені підтвердження ефективності методу, більшість авторів досліджень стверджують, що дослідження слід продовжувати, а не відмовитися від використання методу взагалі. Ми також плануємо вивчати цей метод для фізичної терапії та реабілітації з більшою деталізацію терапевтичних впливів: не тільки для зменшення болю, відновлення анатомічної цілісності після травм та захворювань, відновлення функціонального діапазону руху та чутливості, але і стосовно зміни показників ендокринної та імунної систем, впливу на мікроциркуляцію, запалення, набряки та ін.

Конфлікт інтересів

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів

References

1. Usui M, Petter FA. *Original'noye rukovodstvo po Reyki doktora Mikao Usui* [The original guide to Reiki by Dr Mikao Usui]. M-Sofia; 2007. 144 s. [Russian]
2. Vandervaart S, Berger H, Tam C, Goh YI, Gijsen VM, de Wildt SN, et al. The effect of distant reiki on pain in women after elective Caesarean section: a double-blinded randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2011; 1(1): e000021. PMID: 22021729. PMCID: PMC3191394. doi: 10.1136/bmjopen-2010-000021
3. *International Standard Classification of Occupations (ISCO-88).* Geneva: ILO; 2012. 420 p.
4. Protokol Komissii po netraditsionnoy meditsine Pravitel'stva Moskvy No.014 ot 25.08.2005 [Protocol of the Alternative Medicine Commission of Moscow Government No.014 dated 25 Aug 2005]. [Russian]. Available from: https://is.gd/J8TI08. doi: 10.1088/1126-6708/2005/08/014
5. vanderVaart S, Gijsen VM, de Wildt SN, Koren G. A systematic review of the therapeutic effects of Reiki. *J Altern Complement Med*. 2009 Nov; 15(11): 1157-69. PMID: 19922247. doi: 10.1089/acm.2009.0036
6. Punda OO. Pravove rehulyuvannya u sferi netradytsiynoyi medytsyny [Legal regulation in the field of alternative medicine]. *Universytet·s'ki naukovi zapysky: naukovyy chasopys. Khmel'nyts'kyy ekonomichnyy universytet.* 2006; 1(17): 88-90. [Ukrainian]
7. Nakaz MOZ Ukrainy No 195 vid 10.08.2000 «Pro nadannya spetsial'noho dozvolu Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrayiny na medychnu diyal'nist' u haluzi narodnoyi ta netradytsiynoyi medytsyny», vtratyv chynnist' 20.02.2001 [Order of the Ministry of Health of Ukraine No.195 on 10.08.2000 «On granting a special permit of the Ministry of Health of Ukraine for medical activities in the field of folk and alternative medicine», expired on 20 Feb 2001]. Verkhovna Rada Ukrayiny. Zakonodavstvo Ukrayiny. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0002-94
8. Nakaz MOZ Ukrayiny No 36 vid 11.02.1998 «Pro zatverdzhennya Polozhennya pro orhanizatsiyu roboty tsilytelya, yakyy zdiysnyuye medychnu diyal'nist' v haluzi narodnoyi ta netradytsiynoyi medytsyny», vtratyv chynnist' 16.03.2016 [Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 36 on 11 Feb 1998 «On approval of the Regulations on the organization of the work of a healer who carries out medical activities in the field of folk and alternative medicine», expired on 16 Mar 2016]. Verkhovna Rada Ukrayiny. Zakonodavstvo Ukrayiny. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0004-99
9. Nakaz MOZ Ukrayiny № № 189 vid 16.03.2016 «Pro orhanizatsiyu roboty fizychnykh osib – pidpryyemtsiv, yaki zaymayut'sya narodnoyu medytsynoyu (tsilytel'stvom)», chynnyy [Order of the Ministry of Health of Ukraine No.189 on 16 Mar 2016 «On the organization of work of individuals – entrepreneurs engaged in folk medicine (healing)», is valid]. Verkhovna Rada Ukrayiny. Zakonodavstvo Ukrayiny. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0491-16
10. Overview of Integrative, Complementary, and Alternative Medicine. Special Subjects. MSD Manual, Professional Edition. Available from: https://www.msdmanuals.com/professional/special-subjects/integrative-complementary-and-alternative-medicine/overview-of-integrative-complementary-and-alternative-medicine
11. III Mezhdunarodnaya konferentsiya Reyki imeni d-ra Mikao Usui «Reyki i zhizn'. Ukraina 2018». 31 marta – 1 aprelya 2018 goda, Kiev [III International Conference of Reiki named after Dr. Mikao Usui «Reiki and Life. Ukraine 2018». Mar 31 – Apr 1, 2018, Kiev]. [Ukrainian]. Available from: https://reiki-ua.com/iii-mezhdunarodnaya-konferenciya-rejki-imeni-d-ra-mikao-usui-rejki-i-zhizn-ukraina-2018
12. Demir Doğan M. The effect of reiki on pain: A meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*. 2018; 31: 384-7. PMID: 29551623. doi: 10.1016/j.ctcp.2018.02.020
13. Billot M, Daycard M, Wood C, Tchalla A. Reiki therapy for pain, anxiety and quality of life. *BMJ Support Palliat Care*. 2019; 9(4): 434-438. PMID: 30948444. doi: 10.1136/bmjspcare-2019-001775
14. Joyce J, Herbison GP. Reiki for depression and anxiety. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 4: CD006833. PMID: 25835541. doi: 10.1002/14651858.CD006833.pub2
15. Hodsdon W, Mendenhall E, Green R, Kates-Chinnoy S, Wacker E, Zwickey H. The Effect of Reiki on the Immune System. Helfgott Research Institute of the National College of Naturopathic Medicine, Portland, Oregon, USA. Available from: https://nunm.edu/research/

16. Kennedy P. Working with survivors of torture in Sarajevo with Reiki. Complement *Ther Nurs Midwifery.* 2001; 7(1): 4-7. PMID: 11855528. doi: 10.1054/ctnm.2000.0516
17. Hansson SO. Science and Pseudo-Science. The Stanford Encyclopedia of Philosophy (2017 Edition). Ed by Zalta EN. Available from: https://plato.stanford.edu/archives/sum2017/entries/pseudo-science/
18. Petter FA, Lubeck V, Rand VL. *Reiki spirit. A complete guide to the Reiki system.* Translated from English by N Shpet. M-Sofia; 2005. 320 p. [Russian]
19. Sokolova LV. *Reiki Ryoho. Dukhovnaya terapiya* [Spiritual therapy]. M: Amrita-Rus; 2014. 101 p. [Russian]
20. Ucheniye Usui Reiki Ryoho dlya sovershenstvovaniya [Usui Reiki Ryoho Teachings for Cultivation]. [Russian]. Available from: http://inthebalance.com/texts/usui_reiki_hikkei_r.html
21. Physical Therapy Guide to Pain. Available from: https://www.choosept.com/symptomsconditionsdetail/physical-therapy-guide-to-understanding-pain
22. Nahornyy YA. Manual'na terapiya yak zasib fizychnoyi reabilitatsiyi pry ataksiyakh [Manual therapy as a means of physical rehabilitation for ataxia]. *Teoriya i metodyka fizychnoho vykhovannya i sportu*. 2019; 1: 79-83. [Ukrainian]. doi: 10.32652/tmfvs.2019.1.79-83
23. Yezhov VV. *Fizioterapiya*. [Physiotherapy]. Pidruchnyk. Eds OA Vladimirova, VV Yezhova, GM Ponomarenko. K: Format; 2013. 432 p. [Ukrainian]
24. Vakulenko LO. *Osnovy reabilitatsiyi, fizychnoyi terapiyi, erhoterapiyi* [Fundamentals of rehabilitation, physical therapy, occupational therapy]. Pidruchnyk. Eds by LO Vakulenko, VV Klapchuk. Ternopil': Ukrmedknyha TDMU; 2019. 372 c. [Ukrainian]
25. Assefi N, Bogart A, Goldberg J, Buchwald D. Reiki for the treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial. *J Altern Complement Med*. 2008; 14(9): 1115-22. PMID: 18991519; PMCID: PMC3116531. doi: 10.1089/acm.2008.0068
26. Vandervaart S, Berger H, Tam C, Goh YI, Gijsen VM, de Wildt SN, et al G. The effect of distant reiki on pain in women after elective Caesarean section: a double-blinded randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2011; 1(1): e000021. PMID: 22021729; PMCID: PMC3191394. doi: 10.1136/bmjopen-2010-000021
27. Alekseev VV, Barinov AN, Kukushkin ML, Yakhno NN, Eds. *Bol'. Rukovodstvo dlya studentov i vrachey* [Pain. A guide for students and doctors]. M: MEDpress-inform; 2010. 302 p. [Russian]
28. Reiki. National Center for Complementary and Integrative Health. Available from: https://www.nccih.nih.gov/health/reiki
29. V Gretsii proshlo XIX Vsepravoslavnoye soveshchaniye po voprosam yeresey [The 19th Pan-Orthodox Conference on Heresies was held in Greece]. Available from: http://www.patriarchia.ru/db/text/318285.html [Russian]
30. Ya protiv Reyki [I am against Reiki]. [Russian]. Available from: https://japrotivreiki.wordpress.com
31. Shukay pravdu! 21 chastyna: Okul'tyzm 2 (metod Sil'vy, Reyki, akupunktura, hipnoz) [Seek the truth! Part 21: Occultism 2 (Silva's method, Reiki, acupuncture, hypnosis)]. Pastyrs'ki lysty. Ukrayins'ka Pravovirna Hreko-Katolyts'ka Tserkva. [Ukrainian]. Available from: http://uogcc.org.ua/ua/church/article/?article=17923
32. Chy ye vydy likuvannya, yaki Tserkva zasudzhuye? [Are there treatments that the Church condemns?] Credo. [Ukrainian]. Available from: https://credo.pro/2014/03/111835
33. Rolands Dzh. Razdel D5. Istseleniye fizicheskikh nedugov [Section D5. Healing physical ailments]. V: *Posobiye dlya Pastyrya* [A Shepherd's Handbook]. Ed by Ralf Makhoni. Burbank CA: World MAP; 1996. C. D5, 62. [Russian]
34. Glass GV. Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. *Educational Researcher*. 1976; 5(10): 3-8. doi: 10.3102/0013189X005010003
35. Vitale AT, O'Connor PC. The effect of Reiki on pain and anxiety in women with abdominal hysterectomies: a quasi-experimental pilot study. *Holist Nurs Pract*. 2006; 20(6): 263-72; quiz 273-4. PMID: 17099413. doi: 10.1097/00004650-200611000-00002
36. Olson K, Hanson J, Michaud M. A phase II trial of Reiki for the management of pain in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 2003; 26(5): 990-7. PMID: 14585550. doi: 10.1016/s0885-3924(03)00334-8
37. Tsang KL, Carlson LE, Olson K. Pilot crossover trial of Reiki versus rest for treating cancer-related fatigue. *Integr Cancer Ther.* 2007; 6(1): 25-35. PMID: 17351024. doi: 10.1177/1534735406298986
38. Cochrane Library. Available from: https://www.cochranelibrary.com
39. Patel KC, Gross A, Graham N, Goldsmith CH, Ezzo J, Morien A, et al. Massage for mechanical neck disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 9: CD004871. PMID: 22972078. doi: 10.1002/14651858.CD004871.pub4
40. Lee MS, Pittler MH, Ernst E. Effects of reiki in clinical practice: a systematic review of randomised clinical trials. *Int J Clin Pract.* 2008; 62(6): 947-54. PMID: 18410352. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01729.x
41. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials.* 1996; 17(1): 1-12. PMID 8721797. doi: 10.1016/0197-2456(95)00134-4
42. Joyce J, Herbison GP. Reiki for depression and anxiety. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 4: CD006833. PMID: 25835541. doi: 10.1002/14651858.CD006833.pub2
43. Miles P, True G. Reiki – review of a biofield therapy history, theory, practice, and research. *Altern Ther Health Med.* 2003; 9(2): 62-72. PMID: 12652885

44. Brill C, Kashurba M. Each moment of touch. *Nurs Adm Q.* 2001; 25(3): 8-14. PMID: 18193585. doi: 10.1097/00006216-200104000-00004
45. Vitale A. An integrative review of Reiki touch therapy research. *Holist Nurs Pract.* 2007; 21(4): 167-79; quiz 180-1. PMID: 17627194. doi: 10.1097/01.HNP.0000280927.83506.f6
46. Peters RM. The effectiveness of therapeutic touch: a meta-analytic review. *Nurs Sci Q.* 1999; 12(1): 52-61. PMID: 11847652. doi: 10.1177/08943189922106413
47. Vogel JHK, Bolling SF, Costello RB, Guarneri EM, Krucoff MW, Longhurst JC, et al. Integrating complementary medicine into cardiovascular medicine. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (Writing Committee to Develop an Expert Consensus Document on Complementary and Integrative Medicine). *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(1): 184-221. PMID: 15992662. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.031
48. Friedman RS, Burg MM, Miles P, Lee F, Lampert R. Effects of Reiki on autonomic activity early after acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56(12): 995-6. PMID: 20828654. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.082
49. Shiflett SC, Nayak S, Bid C, Miles P, Agostinelli S. Effect of Reiki treatments on functional recovery in patients in poststroke rehabilitation: a pilot study. *J Altern Complement Med.* 2002; 8(6): 755-63. PMID: 12614528. doi: 10.1089/10755530260511766
50. Wirth DP. The significance of belief and expectancy within the spiritual healing encounter. *Soc Sci Med.* 1995; 41(2): 249-60. PMID: 7667686. doi: 10.1016/0277-9536(94)00312-H
51. Lazaryeva O, Bismak O. Zakhody fizychnoyi terapiyi ta erhoterapiyi, spryamovani na vidnovlennya yakosti zhyttya v osib z ushkodzhennyamy peryferychnykh nerviv verkhn'oyi kintsivky pislya rekonstruktyvno-vidnovlyuval'nykh operatsiy [Measures of physical therapy and occupational therapy aimed at restoring the quality of life in people with damage to the peripheral nerves of the upper extremity after reconstructive surgery]. *Sportyvna medytsyna i fizychna reabilitatsiya*. 2020; 1: 119-25. [Ukrainian]. doi: 10.32652/spmed.2020.1.119-125
52. Kirshbaum MN, Stead M, Bartys S. An exploratory study of reiki experiences in women who have cancer. *Int J Palliat Nurs.* 2016; 22(4): 166-72. PMID: 27119403. doi: 10.12968/ijpn.2016.22.4.166
53. Oesch N, Euler T, Taylor WR. Direction-selective dendritic action potentials in rabbit retina. *Neuron.* 2005; 47(5): 739-50. PMID: 16129402. doi: 10.1016/j.neuron.2005.06.036
54. Tereshchenko MF, Timchik GS, Rudik VYu. *Avtomatyzovani mahnitoterapevtychni aparaty*. [Automated magnetic therapy devices]. Monohrafiya. K: KPI named by Igor Sikorsky, Polytechnic Publishing House; 2020. 272 p. [Ukrainian]

УДК 615.85-028.76Рейкі

ПРЕДПОСЫЛКИ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕТОДА РЕЙКИ В ФИЗИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Хира Х. С., Нажар С. С. Х.

Резюме. В статье приведены обобщенные данные о проверке эффективности метода нетрадиционной биоэнергетической медицины Рейки инструментами современной доказательной медицины в течение последних двух десятилетий. Описаны общие принципы терапии, история возникновения метода и распространения его на территории Японии, США и европейских стран.

Цель. Исследование проведено с целью определить возможность использования метода Рейки в физической терапии и реабилитации пациентов.

Результаты и выводы. Определены самые масштабные исследования эффективности Рейки относительно преодоления боли, восстановление анатомической целостности тканей и органов, восстановления функционального диапазона движения и чувствительности. Отмечено, что в небольших исследованиях эффективности Рейки для преодоления тревоги, боли, депрессии, в комплексной реабилитации жертв насилия, обнаружены отдельные положительные эффекты метода, которые практически никогда не учитываются авторами систематических и мета-анализов в связи с непонятным дизайном первичных исследований, низким уровнем доказательств, маленькими группами обследованных пациентов. Не найдено доказательств эффективности метода Рейки в физической терапии и реабилитации в контактном, бесконтактном и дистанционном исполнении. Даже существования «биополя», коррекцию которого проводят мастера Рейки, большинство ученых-медиков считают выдумкой. Но отдельные факты об улучшении психологического состояния пациентов, изменении биохимических показателей, а также заинтересованность методом исследователями из разных стран в течение последних десятилетий являются основой для продолжения исследований эффективности метода. Субъективная удовлетворенность части пациентов, в отношении которых в реабилитации и физической терапии применен метод Рейки, превышает клинические эффекты, проверенные методами двойного плацебоконтролируемого рандомизированного исследования. Поэтому метод Рейки не может быть рекомендован в качестве единственного терапевтического метода, но может быть включен в комплекс методов физической терапии в качестве дополнительного метода и при условии понимания его действия в качестве плацебо. Дальнейшие исследования метода можно считать целесообразными

в связи с хорошим восприятием многими пациентами в описанных исследованиях, которые были проанализированы в обзоре, заинтересованностью исследователей из разных стран и отсутствием вреда для пациентов.

Ключевые слова: Рейки, физическая реабилитация, доказательная медицина, систематические и мета-анализы, эффект плацебо.

UDC 615.85-028.76Рейкі

Prerequisites for Using the Reiki Method in Physical Therapy

Heera H. S., Najar S. S. H.

Abstract. The review provides generalized data on the verification of the effectiveness of the method of alternative bioenergetic medicine Reiki of non-traditional bioenergy medicine Reiki with the tools of modern evidence-based medicine over the past two decades. The general principles of the therapy, the history of the method emergence and its spread in Japan, the USA and European countries are described.

The purpose of the study. The study was conducted in order to determine the possibility of using the Reiki method in physical therapy and rehabilitation of patients.

The most large-scale studies of Reiki effectiveness in pain overcoming, restoring the anatomical integrity of tissues and organs, functional range of motion and sensitivity recovery have been identified. It was noted that in small studies of Reiki effectiveness for overcoming anxiety, pain, depression, in the complex rehabilitation of victims of violence, some positive effects of the method were found, which are almost never taken into account by the authors of systematic and meta-analyzes due to the incomprehensible design of primary studies, low level of evidence, small groups of examined patients. There was no evidence of the effectiveness of the Reiki method in physical therapy and rehabilitation in contact, non-contact and remote execution. Even the existence of a “biofield”, the correction of which is carried out by Reiki masters, is considered by most medical scientists to be fiction. However, individual facts about the improvement of the psychological state of patients, changes in biochemical parameters, as well as interest in the method by researchers from different countries over the past decades, are the basis for continuing research on the effectiveness of the method.

Conclusion. The subjective satisfaction of some of the patients for whom the Reiki method was applied in rehabilitation and physical therapy exceeds the clinical effects verified by the methods of a double placebo-controlled randomized trial. Therefore, the Reiki method cannot be recommended as the only therapeutic method, but can be included in the complex of physical therapy methods as an additional method and provided that its action is understood as a placebo. Further studies of the method can be considered appropriate due to the good acceptance by many patients in the described studies, which were analyzed in the review, the interest of researchers from different countries and the absence of harm to patients.

Keywords: Reiki, physical therapy, rehabilitation, evidence-based medicine, systematic and meta-analyzes, placebo effect.

ORCID and contributionship:
Heera Harprit Singh: 0000-0001-6138-670X[A,C,D]
Najar Saleh S. H.: 0000-0002-7929-7163[B,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
Heera Harprit Singh
Donetsk National Medical University
Department of Clinical Disciplines
1, Great Perspective St., Kropyvnytskyi 25015, Ukraine
tel. +38 063 83 100 11, e-mail: hard_01@mail.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/jmbs06.04.038
УДК 611.982.018.06-053.15
Григор'єва П. В.

МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТЕГНОВИХ КІСТОК У ПЛОДІВ ЛЮДИНИ

**Буковинський державний медичний університет,
Чернівці, Україна**

Для визначення віку плода має практичне значення встановлення кількісних параметрів росту окремих кісток скелету, а саме правої і лівої стегнових кісток. Фрагментарність даних щодо зміни довжини стегнової кістки у плодів 4-10 місяців, а також залежність її морфометричних показників від довжини нижньої кінцівки та віку плода, спонукало до проведення даного дослідження.

Метою роботи було з'ясування морфометричних параметрів довжини правої і лівої стегнових кісток упродовж плодового періоду онтогенезу людини, які могли б стати базою нормологічних показників.

Матеріал та методи. Морфометричне дослідження проведено на препаратах нижніх кінцівок 40 плодів людини 81,0-375,0 мм тім'яно-куприкової довжини.

Результати. В результаті проведеного дослідження встановлено відносно рівномірний ріст довжини правої і лівої стегнових кісток у плодів людини 4-10 місяців, достовірних відмінностей в їхній довжині не виявлено. Впродовж плодового періоду розвитку довжина правої стегнової кістки збільшується з 13,18±2,56 мм (у плодів 4 місяців) до 73,66±2,19 мм (у 10-місячних плодів), зростаючи в 5,59 рази; в той час як довжина лівої стегнової кістки збільшується в 5,44 рази – з 13,54±2,35 мм до 73,73±2,12 мм відповідно. У плодовому періоді онтогенезу людини права і ліва нижні кінцівки також ростуть однаково, достовірних відмінностей в їхній довжині не встановлено.

У досліджених груп плодів виявлено прямі кореляційні зв'язки і тільки у 5-місячних плодів знайдено прямий середньої сили достовірний кореляційний зв'язок між довжинами правої і лівої стегнових кісток. Слабкий кореляційний зв'язок виявлено у 7-місячних плодів між довжиною лівої нижньої кінцівки та довжиною лівої стегнової кістки. В інших випадках знайдено прямі достовірні сильні кореляційні зв'язки між проаналізованими показниками.

Висновки. Отримані результати стосовно зміни довжини правої і лівої стегнових кісток, а також коефіцієнта кореляції Пірсона між морфометричними показниками довжини правої і лівої стегнових кісток та довжиною нижніх кінцівок і тім'яно-куприковою довжиною плодів людини 4-10 місяців мають як теоретичне, так і прикладне значення для фетальної анатомії.

Ключові слова: стегнова кістка, довжина, морфометрія, плід, людина.

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 «Структурно-функціональні особливості тканин і органів в онтогенезі, закономірності варіантної, конституційної, статево-вікової та порівняльної морфології людини», № державної реєстрації 0121U110121.

Вступ. Для визначення віку плода має важливе практичне значення з'ясування кількісних параметрів росту окремих частин тіла і зокрема, кісток скелету. Ультразвукова фетометрія є невід'ємною частиною алгоритму пренатальної діагностики низки акушерської патології, спадкових і уроджених захворювань у дітей, передусім порушень темпів росту плода, скелетних дисплазій і хромосомних аномалій. Серед уроджених захворювань скелету виділяють 5 груп: 1) остеохондродисплазії, для яких властиві аномалії росту й розвитку хряща або кістки; 2) дизостози, проявами яких є вади окремих кісток або їх комбінації; 3) ідіопатичний остеоліз, при якому є множинні вогнища фокальної резорбції кістки; 4) хвороби скелету, що асоціюються з хромосомними аберраціями; 5) первинні метаболічні хвороби сполучної тканини [1].

При цьому, інформативність ультразвукових критеріїв патології розвитку плода, що ґрунтуються на порівнянні фактичних його розмірів з належними, буде залежати від правильно обраних нормативних показників, або вимагає розробки номограм [2]. Слід зазначити, що застосування єдиних методичних підходів в конкретних регіонах дозволяє стандартизувати результати пренатального ультразвукового обстеження плоду і правильно оцінити динаміку його розвитку, зменшити число помилкових діагнозів, а також підвищити точність пренатального виявлення затримки внутрішньоутробного росту плода [3, 4].

Стандартним протокольним показником оцінки розвитку плода є довжина стегнової кістки. У джерелах наукової літератури трапляються повідомлення щодо порівняльної фетометрії плодів здорових і ВІЛ-інфікованих вагітних на етапах ультразвукового скринінгового дослідження [5], а також дані про значні відмінності у темпах росту і розвитку плода залежно від расової або етнічної належності [2, 3, 6].

Як наголошує Ю.Т. Ахтемийчук и др. [7] відомості про відповідність довжини плода морфометричним параметрам органів і структур і, навпаки, їх відповідність терміну вагітності і дефінітивному стану майже відсутні. Важливість еталонних значень нормативних морфологічних параметрів для коректного визначення таких понять як норма та патологія не викликає сумніву. Визначення системних критеріїв норми є значно складнішим, ніж визначення окремих показників і потребує додаткових досліджень. Згідно з дослідженнями окремих авторів [8] швидкість росту правої і лівої нижніх кінцівок однакова – 5,61 мм за тиждень. Коефіцієнт парної кореляції для параметрів довжина правої нижньої кінцівки – вік плода дорівнює 0,905, а лівої – відповідно 0,910. Проте відчутна нестача відомостей про динаміку зміни довжини стегнової кістки, а також залежність її морфометричних показників від довжини нижньої кінцівки та віку плода, які могли б стати базою нормологічних показників.

Мета дослідження. З'ясувати морфометричні параметри довжини правої і лівої стегнових кісток упродовж плодового періоду онтогенезу людини.

Матеріал та методи дослідження. Морфометричне дослідження довжини правої і лівої стегнових кісток проведено на препаратах нижніх кінцівок 40 плодів людини 81,0-375,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД)). Довжину правої і лівої нижніх кінцівок визначали згідно стандартних антропометричних орієнтирів – від великого вертлюга стегнової кістки до нижньої поверхні п'яткового горба.

Робота була проведена відповідно до вимог «Інструкції про проведення судово-медичної експертизи» (наказ МОЗ України №6 від 17.01.1995), відповідно до вимог і норм, типовим положенням з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., «Порядку вилучення біологічних об'єктів від померлих, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі і патологоанатомічному дослідженню, для наукових цілей» (2018).

При проведенні статистичних розрахунків використані вбудовані функції MS Excel. Обраховували середню арифметичну та її похибку. Порівняння між групами дослідження робили за допомогою непараметричного критерію Мана-Уітні у середовищі програми Exel. Визначено рівень значущості окремих показників відносно відповідних у різні вікові періоди плодового онтогенезу. Також проводили визначення коефіцієнта кореляції Пірсона між морфометричними показниками довжини стегнової кістки та довжиною нижньої кінцівки і ТКД у плодів 4-10 місяців [9].

Результати дослідження. В результаті проведеного дослідження встановлено морфометричні параметри довжини стегнових кісток і довжини нижніх кінцівок у плодів людини 4-10 місяців **(рис. 1-4)**.

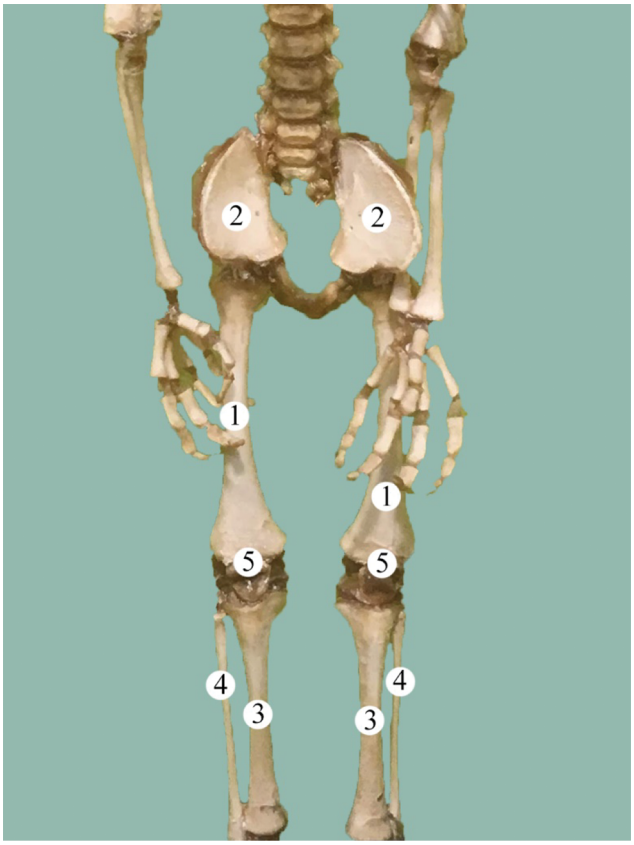

Рис. 1. Кістки нижніх кінцівок плода 175,0 мм ТКД. Вигляд спереду. Зб. 1,8^{x}:

Примітки: 1 – стегнова кістка; 2 – клубова кістка; 3 – великогомілкова кістка; 4 – малогомілкова кістка; 5 – наколінок

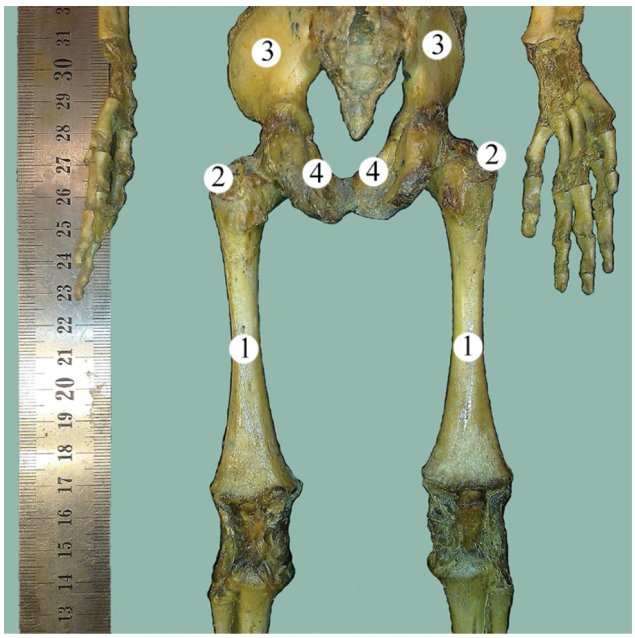

Рис. 2. Кістки нижніх кінцівок плода 250,0 мм ТКД. Вигляд спереду. Зб. 2,1ˣ:

Примітки:1 – стегнова кістка; 2 – великий вертлюг стегнової кістки; 3 – клубова кістка; 4 – лобкова кістка

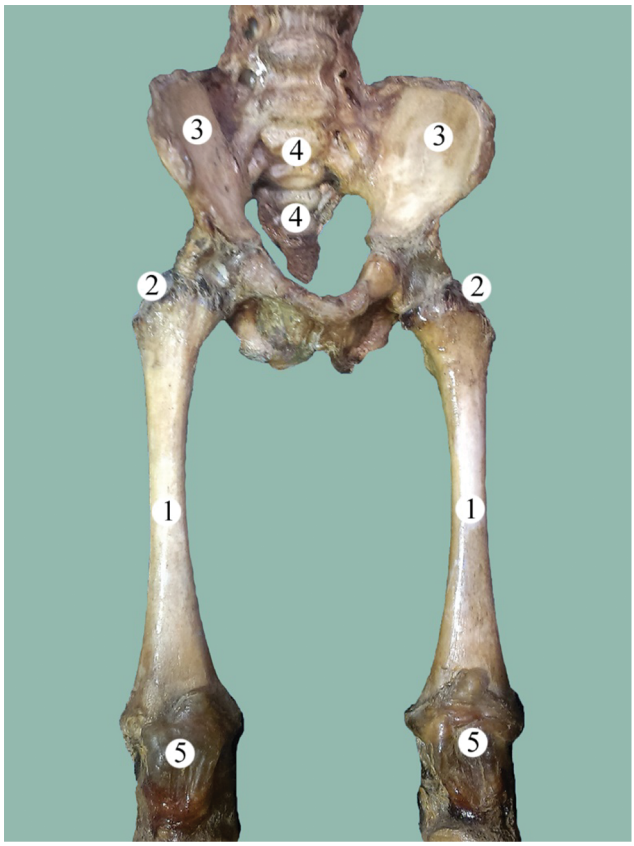

Рис. 3. Кістки нижніх кінцівок плода 305,0 мм ТКД. Вигляд спереду. Зб. 2,4ˣ:

Примітки:1 – стегнова кістка; 2 – великий вертлюг стегнової кістки; 3 – клубова кістка; 4 – крижові хребці; 5 – наколінок

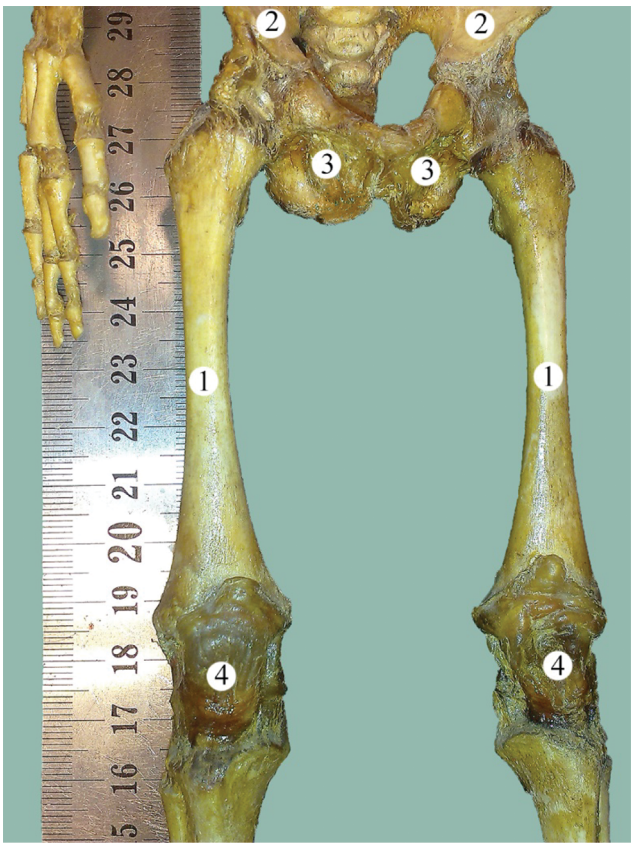

Рис. 4. Кістки нижніх кінцівок плода 315,0 мм ТКД. Вигляд спереду. Зб. 2,2ˣ:

Примітки: 1 – стегнова кістка; 2 – клубова кістка; 3 – затульна перетинка; 4 – наколінок

Аналіз отриманих даних вказує на відносно рівномірний ріст довжини правої і лівої стегнових кісток упродовж плодового періоду **(табл. 1)**. Обидві стегнові кістки у плодовому періоді ростуть однаково, достовірних відмінностей в їхній довжині не виявлено.

Таблиця 1 – Довжина стегнових кісток у плодів людини ($\overline{X} \pm S\overline{x}$, мм)

Вік плодів, міс.	ТКД, мм	Довжина стегнової кістки (мм)	
		правої	лівої
4 міс. (n = 5)	81,0-135,0	13,18±2,56	13,54±2,35
5 міс. (n = 6)	136,0-185,0	21,98±7,13*	22,62±3,82*
6 міс. (n = 6)	186,0-230,0	36,77±3,31*	37,31±3,80*
7 міс. (n = 6)	231,0-270,0	46,66±2,36*	46,78±2,60*
8 міс. (n = 6)	271,0-310,0	56,88±2,91*	56,04±2,97*
9 міс. (n = 6)	311,0-345,0	65,20±2,40*	65,38±2,45*
10 міс. (n = 5)	346,0-375,0	73,66±2,19*	73,73±2,12*

Примітки: n – кількість плодів; * – рівень значущості між окремими показниками відносно попереднього місяця гестації (p<0,05)

При аналізі отриманих морфометричних даних встановлено відносно рівномірний ріст довжини правої і лівої нижніх кінцівок упродовж плодового періоду. Обидві нижні кінцівки у плодовому

періоді ростуть однаково, достовірних відмінностей в їхній довжині не виявлено **(табл. 2)**.

Таблиця 2 – Довжина нижніх кінцівок у плодів людини ($\overline{X} \pm S\overline{x}$, мм)

Вік плодів, міс.	ТКД, мм	Довжина нижньої кінцівки (мм)	
		правої	лівої
4 міс. (n = 5)	81,0-135,0	45,66±3,49	44,88±3,38
5 міс. (n = 6)	136,0-185,0	72,16±7,76*	72,65±7,82*
6 міс. (n = 6)	186,0-230,0	98,39±4,84*	100,11±4,85*
7 міс. (n = 6)	231,0-270,0	126,68±2,79*	124,19±3,59*
8 міс. (n = 6)	271,0-310,0	141,09±1,26*	141,83±1,42*
9 міс. (n = 6)	311,0-345,0	161,37±2,75*	162,20±4,44*
10 міс. (n = 5)	346,0-375,0	191,30±5,55*	193,55±6,04*

Примітки: n – кількість плодів; * – рівень значущості між окремими показниками відносно попереднього місяця гестації (p<0,05)

У всіх досліджених групах плодів виявлено прямі кореляційні зв'язки. У 5-місячних плодів знайдено прямий середньої сили достовірний кореляційний зв'язок між довжинами правої і лівої стегнових кісток. Слабкий кореляційний зв'язок виявлено у 7-місячних плодів між довжиною лівої нижньої кінцівки та довжиною лівої стегнової кістки. В інших випадках знайдено прямі достовірні сильні кореляційні зв'язки між проаналізованими показниками, що відображено в **табл. 3**.

Таблиця 3 – Сила кореляційних зв'язків між довжиною стегнової кістки та іншими морфометричними показниками у досліджених плодів

	Довжина правої стегнової кістки у плодів						
	4 міс.	5 міс.	6 міс.	7 міс.	8 міс.	9 міс.	10 міс.
Довжина лівої стегнової кістки	+0,93*	+0,49**	+0,98*	+0,99*	+0,99*	+0,98*	+0,96*
Довжина правої нижньої кінцівки	+0,82*	+0,71*	+0,96*	+0,83*	+0,97*	+0,99*	+0,92*
ТКД	+0,96*	+0,72*	+0,99*	+0,98*	+0,98*	+0,98*	+0,95*
	Довжина лівої стегнової кістки у плодів						
Довжина лівої нижньої кінцівки	+0,91*	+0,74*	+0,99*	+0,18	+0,98*	+0,95*	+0,91*
ТКД	+0,97*	+0,78*	+0,98*	+0,97*	+0,97*	+0,98*	+0,95*

Примітки: * – достовірність коефіцієнта рангової кореляції (p < 0,01); ** – достовірність коефіцієнта рангової кореляції (p < 0,05)

Обговорення результатів дослідження. У результаті проведеного морфометричного дослідження встановлено зміну довжини правої і лівої стегнових кісток, а також визначено коефіцієнт кореляції Пірсона між морфометричними показниками довжини стегнової кістки та довжиною нижньої кінцівки і ТКД у плодів людини 4-10 місяців, що має теоретичне і прикладне значення для фетальної анатомії.

Отримані результати щодо морфометричних параметрів довжини правих і лівих нижніх кінцівок та стегнових кісток у плодів різного віку частково узгоджуються з дослідженнями деяких авторів [8, 10, 11].

Аналіз отриманих даних вказує на відносно рівномірний ріст довжини правої і лівої стегнових кісток та нижніх кінцівок на протязі плодового періоду онтогенезу людини. Достовірних відмінностей в довжині правих і лівих стегнових кісток і нижніх кінцівок не виявлено.

Вважаємо, що плодовий період розвитку людини є найбільш перспективною моделлю для вивчення особливостей формування і становлення структурно-функціональної організації кісткової системи з метою розробки анатомічної основи для діагностичних та лікувальних прийомів з приводу перинатальної патології.

Висновки. Упродовж плодового періоду онтогенезу людини спостерігається відносно рівномірний ріст довжини правої і лівої стегнових кісток, достовірних відмінностей в їхній довжині не виявлено. З 4-го по 10-й місяці внутрішньоутробного розвитку довжина правої стегнової кістки зростає в 5,59 рази (з 13,18±2,56 мм до 73,66±2,19 мм), а довжина лівої стегнової кістки збільшується в 5,44 рази – з 13,54±2,35 мм до 73,73±2,12 мм відповідно.

Права і ліва нижні кінцівки у плодовому періоді також ростуть однаково, достовірних відмінностей в їхній довжині не встановлено.

Перспективи подальших досліджень. Проведене дослідження засвідчує потребу подальшого визначення морфометричних параметрів великогомілкової і малогомілкової кісток у плодів людини 4-10 місяців.

References

1. Barashnev YuI, Bakharev VA. Embriofetopatii. *Diagnostika i profilaktika anomaliy tsentralnoy nervnoy sistemy i skeleta* [Embrofetopathy. Diagnosis and prevention of the central nervous system and skeleton anomalies]. M: «Triada-Kh»; 2010. 480 s. [Russian]
2. Shalnev VV, Makarova NV, Novolodskaya OA, Fesik OA, Viter MS, Shpidonova MA. Regionalnye normativy fetometrii Amurskoy oblasti v otsenke tempov rosta ploda [Regional regulations of Fetometry of the Amur region

in the assessment of the growth rate of the fetus]. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika.* 2012; 1: 32-40. [Russian]
3. Kamalidinova ShM. Osnovnye regionalnye normativy ultrazvukovoy fetometrii respubliki Uzbekistan [Main regional standards of ultrasonic fetometry of the Republic Uzbekistan]. *Prenatalnaya diagnostika*. 2012; 11(1): 54-59. [Russian]
4. Nikiforova SA, Ulyanov OV, Zheleznov LM. Sravnitelnaya fetometriya plodov zdorovykh i VICh-infitsirovannykh beremennykh na etapakh ultrazvukovogo skriningovogo obsledovaniya [Comparative fetometry of fruits of healthy and HIV-infected pregnant women at stages of ultrasound screening surveys]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2017; 24(1): 109–115. [Russian]
5. Nikiforova SA, Zheleznov LM. Somatometricheskie osobennosti plodov u VICh-infitsirovannykh beremennykh [Somatometric features of fruits in HIV-infected pregnant women]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015; 3: 104. [Russian]
6. Salmanov AA, Strizhkov AE. Otsenka vozrasta ploda cheloveka po antropometricheskim parametram skeleta nizhney konechnosti [Assessment of the age of the fetus of a person on anthropometric parameters of the skeleton of the lower limb]. *Uchenye zapiski SPbGMU im akad IP Pavlova*. 2011; XVIII(2): 135-136. [Russian]
7. Akhtemiychuk YuT, Slobodyan AN, Pronyaev DV. Issledovanie zakonomernostey morfometricheskikh parametrov organov i struktur v perinatalnom periode ontogeneza [Study of the patterns of morphometric parameters of organs and structures in the perinatal period of ontogenesis]. Materialy X kongressa assots morfologov «Funkts Morfologiya cheloveka i zhivotnykh». Yaroslavl, 2010 Okt 29-30. *Morfologiya*. 2010; 137(4): 22. [Russian]
8. Salmanov AA, Strizhkov AE, Nurimanov RZ. Vozrastnaya dinamika dliny verkhney i nizhney konechnostey ploda cheloveka [Age dynamics of the length of the upper and lower limbs of the fetus of a person]. *Morfologiya – meditsinskoy nauke i praktike: sb trudov nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem, posvyashch 85-letiyu so dnya rozhdeniya zasluzhennogo deyatelya nauki Respubliki Belarus, laureata Gos premii Respubliki Belarus, prof, d-ra med nauk PI Lobko. Pod red PG Pivchenko. Minsk: BGMU, 2014*. 2014. s. 220-223. [Russian]
9. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Biomedical statistics]. M: Praktika, 1999. 460 s. [Russian]
10. Strizhkov AE. Matematicheskaya model otsenki vozrasta ploda cheloveka po ego naruzhnym antropometricheskim pokazatelyam [Mathematical model for estimating the age of the fetus of a person in its external anthropometric indicators]. *Rossiyskie morfologicheskie vedomosti*. 2000; 1-2: 94-9. [Russian]
11. Medvedev MV. *Osnovy ultrazvukovogo skrininga v 18-21 nedelyu beremennosti* [Basics of ultrasound screening in 18-21 week of pregnancy]. Prakticheskoe posobie dlya vrachey. 2-e izd. M: Real Taym; 2013. 128 s. [Russian]

УДК 611.982.018.06-053.15

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕДРЕННЫХ КОСТЕЙ У ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА

Григорьева П. В.

Резюме. Для определения возраста плода имеет практическое значение установление количественных параметров роста отдельных костей скелета, а именно правой и левой бедренных костей. Фрагментарность данных об изменении длины бедренной кости у плодов 4-10 месяцев, а также зависимость ее морфометрических показателей от длины нижней конечности и возраста плода, побудило провести данное исследование.

Целью работы было выяснение морфометрических параметров длины правой и левой бедренных костей на протяжении плодного периода онтогенеза человека, которые могли бы стать базой нормологических показателей.

Материал и методы. Морфометрическое исследование проведено на препаратах нижних конечностей 40 плодов человека 81,0-375,0 мм теменно-копчиковой длины.

Результаты. В результате проведенного исследования установлено относительно равномерный рост длины правой и левой бедренных костей у плодов человека 4-10 месяцев, достоверных различий в их длине не обнаружено. В течение плодного периода развития длина правой бедренной кости увеличивается с 13,18±2,56 мм (у плодов 4 месяцев) до 73,66±2,19 мм (у 10-месячных плодов), возрастая в 5,59 раза; в то время как длина левой бедренной кости увеличивается в 5,44 раза – с 13,54±2,35 мм до 73,73±2,12 мм соответственно. В плодном периоде онтогенеза человека правая и левая нижние конечности также растут одинаково, достоверных различий в их длине не установлено.

У исследованных групп плодов обнаружено прямые корреляционные связи и только у 5-месячных плодов найдена прямой средней силы достоверная корреляционная связь между длинами правой и левой бедренных костей. Слабая корреляционная связь обнаружена у 7-месячных плодов между длиной левой нижней конечности и длиной левой бедренной кости. В других случаях обнаружено прямые достоверные сильные корреляционные связи между проанализированными показателями.

Выводы. Полученные результаты относительно изменения длины правой и левой бедренных костей, а также коэффициента корреляции Пирсона между морфометрическими показателями длины правой и левой бедренных костей и длиной нижних конечностей и теменно-копчиковой длиной плодов человека 4-10 месяцев имеют как теоретическое, так и прикладное значение для фетальной анатомии.

Ключевые слова: бедренная кость, длина, морфометрия, плод, человек.

UDC 611.982.018.06-053.15

Morphometric Characteristics of the Thigh Bone in Human Fetuses

Hryhorieva P. V.

Abstract. Defining quantitative growth parameters of individual skeletal bones, namely the right and left femurs, is practically important for determining the age of the fetus. Lack of data on changes in the length of the femur in 4-10 months' fetuses, as well as the dependence of its morphometric parameters on the length of the lower limb and the age of the fetus, prompted us to conduct this study.

The purpose of the study was to determine the morphometric parameters of the length of the right and left femurs during the fetal period of human ontogenesis, which could form the base of normal indicators.

Materials and methods. Morphometric study was performed on the lower extremities specimens of 40 human fetuses of an 81.0-375.0 mm parietal-coccygeal length.

Results and discussion. As a result of the study, the dynamics of changes in the length of the right and left femurs and lower extremities in 4-10 months' human fetuses was established. Direct correlations were found in the studied fetal groups, and only in 5-month-old fetuses a direct medium-strength reliable correlation between the lengths of the right and left femurs was found. A weak correlation between the length of the left lower limb and the length of the left femur was found in 7-month-old fetuses. In other cases, direct significant strong correlations were found between the analyzed indicators. The results obtained regarding the change in the length of the right and left femurs, as well as the Pearson correlation coefficient between the morphometric parameters of the length of the right and left femurs and the length of the lower extremities and parietal-coccygeal length of human fetuses 4-10 months are important both theoretically and practically for fetal anatomy.

Conclusion. During the fetal period of human ontogenesis, where there is a relatively uniform increase in the length of the right and left femurs, no significant differences in their length were detected. Between the 4th and the 10th month of fetal development, the length of the right femur increases by 5.59 times (from 13.18 ± 2.56 mm to 73.66 ± 2.19 mm), and the length of the left femur increases by 5.44 times: from 13.54 ± 2.35 mm to 73.73 ± 2.12 mm, respectively.

In the fetal period the right and left lower extremities also grow equally, no significant differences in their length have been established.

Keywords: femur, length, morphometry, fetus, human.

ORCID and contributionship:

Pavlina V. Hryhorieva 0000-0002-8764-652X^{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

Pavlina V. Hryhorieva

Chernivtsi, Bukovinian State Medical University

Human Anatomy Department

2, Teatralna Sq., Chernivtsi 58001, Ukraine

tel: +380676468787, e-mail: grigorjevapv@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/jmbs06.04.044
УДК 616.155.37–022.929:591.16
Косова М. С., Пашинская Е. С.

ОЦЕНКА РЕПРОДУКТИВНОЙ СПОСОБНОСТИ САМЦОВ КРЫС ПРИ ОСТРОМ ТОКСОПЛАЗМОЗЕ

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

Цель – изучить репродуктивную способность самцов крыс при остром токсоплазмозе.

Материалы и методы. Эксперимент проводили на 90 самках и 45 самцах крыс линии Wistar массой тела 180-200 г. Самцам интактного контроля перорально вводили 2 мл 0,2% крахмального геля. Экспериментальные группы самцов 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). Далее самцов всех групп случали с самками в течение 3-х суток.

Влияние токсоплазм на репродуктивную способность самцов крыс оценивали по развитию беременности и изменению уровней пред- и постимплантационной гибели эмбрионов у самок крыс на 7-е, 14-е, 21-е сутки после наступления беременности.

Для учета изменения пред- и постимплантационной гибели эмбрионов у самок крыс после выведения из эксперимента выделяли матки и яичники, вскрывали рога матки, определяли число мест имплантаций, общее количество эмбрионов, число живых и мертвых эмбрионов, количество резорбций, а в яичниках определяли количество желтых тел.

Результаты. У самок 4-ой, 5-ой и 6-ой групп (случка с самцами, зараженными в дозе 25 тахизоитов на 1 г массы тела) зафиксировано уменьшение количества мест имплантаций в матке, общего количества эмбрионов и количества живых эмбрионов в 1,8-1,9 раза по сравнению с контрольными показателями.

У самок крыс 7-ой, 8-ой и 9-ой групп (случка с самцами, зараженными в дозе 50 тахизоитов на 1 г массы тела) наблюдается снижение количества мест имплантаций в матке, общего количества эмбрионов и количества живых эмбрионов в 5,6-6,8 раза по сравнению с контролем. При сравнении с результатами, полученными от самок 4-ой, 5-ой и 6-ой групп, зафиксировано уменьшение данных показателей в 3,1-3,5 раза.

Заключение. Toxoplasma gondii оказывает влияние на репродуктивную способность у самцов крыс, выражающуюся в изменении уровней предимплантационной гибели у самок крыс. Полученный эффект зависит от дозы заражения и срока развития паразитоза у самцов.

Ключевые слова: репродуктивная способность, токсоплазмоз, крысы.

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 – паразитарное заболевание человека и животных, вызываемое *Toxoplasma gondii*. Токсоплазма – внутриклеточный паразит, который относится к простейшим и имеет сложный цикл развития. Заражение токсоплазмой возможно перорально, трансплацентарно, перкутанно (при повреждении целостности кожных покровов).

Данная инвазия нередко является причиной проблем с вынашиванием беременности, а также с развитием врожденных аномалий у детей [1–4].

Репродуктивное здоровье является важной составляющей понятия «общественное здоровье». Известно, что здоровье – это основная медицинская и социальная категория, которая связана с развитием человеческих ресурсов в государстве. Улучшение демографической ситуации возможно при увеличении уровня рождаемости, снижения смертности и улучшения репродуктивного здоровья населения.

В настоящее время мало внимания уделяется вопросам, посвященным здоровью мужчин и репродуктивному здоровью мужчин в частности, последствиям его нарушения для отдельного человека и общества в целом при паразитозах.

Проводимые ранее исследования были главным образом сосредоточены на проблемах акушерства и гинекологии, а исследования, предметом которых являются составляющие репродуктивного здоровья мужчин, не до конца изучены. [5, 6].

Данная статья описывает полученные результаты влияния токсоплазм на репродуктивную способность самцов крыс. Зафиксированный эффект зависит от дозы заражения и срока развития паразитоза.

Цель исследования – изучить репродуктивную способность самцов крыс при остром токсоплазмозе.

Материал и методы исследования. Для достижения цели использовали 90 самок и 45 самцов линии Wistar массой тела 180-200 г. Исследования проводились на базе вивария Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета. 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.

Самцов крыс разделяли на 9 групп по 5 голов в каждой. Интактным самцам (1-я, 2-я, 3-я группы) перорально вводили 0,2 мл 2% крахмального геля. Экспериментальных животных 4-ой, 5-ой, 6-ой групп заражали культурой *Toxoplasma gondii* в дозе 25 тахизоитов на 1 г массы тела (5000 тахизоитов на крысу), а 7-ой, 8-ой, 9-ой групп – в дозе 50 тахизоитов на 1 г массы тела (10000 тахизоитов на крысу) [7].

Влияние токсоплазм на репродуктивную систему самцов крыс оценивали по развитию беременности у самок крыс и изменению уровней пред- и постимплантационной гибели. Для этого самцов всех групп случали с самками 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 из эксперимента проводили путем дислокации шейных позвонков на 7-е (1-я, 4-я, 7-я группы), 14-е (2-я, 5-я, 8-я группы), и 21-е (3-я, 6-я, 9-я группы) сутки после наступления беременности в соответствие с мерами по реализации требований биомедицинской этики.

У самок выделяли матки и яичники, вскрывали рога матки, определяли число мест имплантаций, общее количество эмбрионов, число живых и мертвых эмбрионов, количество резорбций, а в яичниках определяли количество желтых тел.

За единицу наблюдения принимали данные помета от одной самки. Показателями эмбриотоксического воздействия токсоплазм служили предимплантационная и постимплантационная гибель. Предимплантационной смертностью считалась разность между количеством желтых тел в яичниках и количеством мест имплантаций в матке, а постимплантационной гибелью – разность между количеством мест имплантаций и количеством живых плодов [8, 9].

Сравнительный анализ данных проводили между контрольной группой и опытными группами, а также внутри опытных выборок животных. Статистическую обработку осуществляли по критерию Манна–Уитни, Краскела-Уоллиса, Вилкоксона и считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Анализ данных проводили с помощью программы Statistica 10.

Результаты исследования и их обсуждение. По полученным данным в интактной группе (случка с незараженными самцами) зафиксировано, что 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 зафиксировано на 7-е сутки – 7,4 (95% ДИ: 6,1-8,6), на14-е сутки 8,0 (95% ДИ: 6,6-9,3), на 21-е сутки – 8,2 (95% ДИ: 7,0-9,3). Мертвых эмбрионов у самок крыс контрольной группы на всех сроках беременности не наблюдалось. Выявлено, что у интактных животных количество резорбций на 7-е сутки беременности составило 1,0 (95% ДИ: 0,1-0,3), а на 14-е и 21-е сутки таковые вовсе отсутствовали. Таким образом, предимплантационная и постимплантационная гибель у интактных животных не наблюдалось.

У экспериментальных самок крыс 4-ой, 5-ой, 6-ой групп (случка с самцами, зараженными в дозе 25 тахизоитов на 1 г массы тела) и 7-ой, 8-ой, 9-ой групп (случка с самцами, зараженными в дозе 50 тахизоитов на 1 г массы тела) на 7-е, 14-е и 21-е сутки после наступления беременности были зафиксированы следующие показатели количества желтых тел в яичниках, количества мест имплантаций в матке, общего количества эмбрионов и количества живых эмбрионов (**рис. 1, 2, 3, 4**).

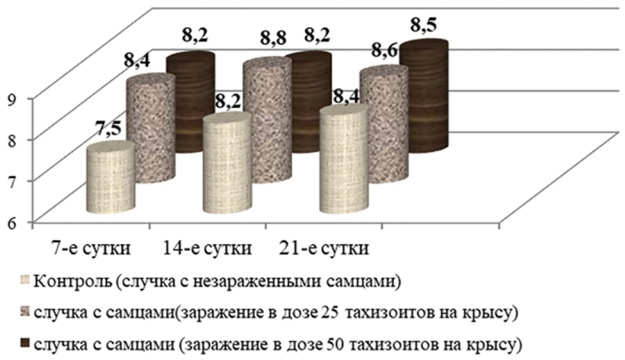

Рис. 1 – Количество желтых тел в яичниках самок крыс на различных сроках беременности при случке с самцами, зараженными T. gondii разными дозами

Примечание: * – достоверное отличие от данных контроля (при $p<0,05$), $^{\alpha}$ – достоверное отличие от данных самок крыс, слученными с самцами, зараженными в дозе заражения 25 тахизоитов на крысу (при $p<0,05$), $^{\beta}$ – достоверное отличие от данных самок крыс, слученными с самцами, зараженными в дозе заражения 50 тахизоитов на крысу (при $p<0,05$)

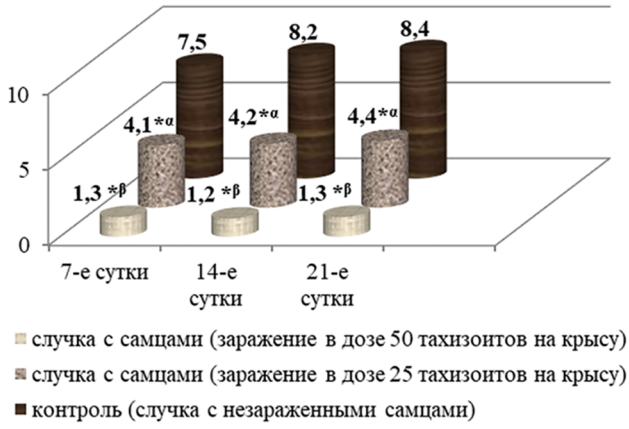

Рис. 2 – Количество мест имплантаций в матке самок крыс на различных сроках беременности при случке с самцами, зараженными T. gondii разными дозами

Примечание: * – достоверное отличие от данных контроля (при p<0,05), α – достоверное отличие от данных самок крыс, слученными с самцами, зараженными в дозе заражения 25 тахизоитов на крысу (при p<0,05), β – достоверное отличие от данных самок крыс, слученными с самцами, зараженными в дозе заражения 50 тахизоитов на крысу (при p<0,05)

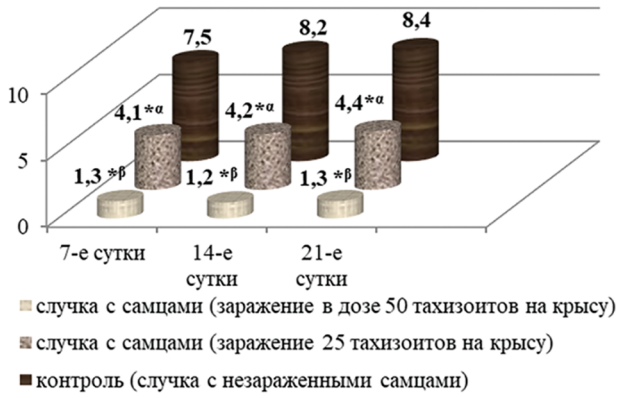

Рис. 3 – Общее количество эмбрионов самок крыс на различных сроках беременности при случке с самцами, зараженными T. gondii разными дозами

Примечание: * – достоверное отличие от данных контроля (при p<0,05), α – достоверное отличие от данных самок крыс, слученными с самцами, зараженными в дозе заражения 25 тахизоитов на крысу (при p<0,05), β – достоверное отличие от данных самок крыс, слученными с самцами, зараженными в дозе заражения 50 тахизоитов на крысу (при p<0,05)

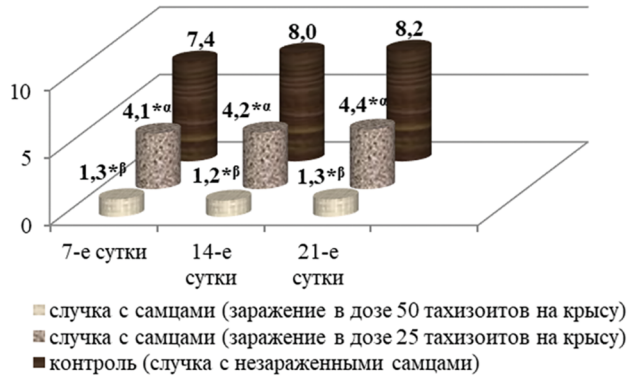

Рис. 4 – Количество живых эмбрионов самок крыс на различных сроках беременности при случке с самцами, зараженными T. gondii разными дозами

Примечание: * – достоверное отличие от данных контроля (при p<0,05), α – достоверное отличие от данных самок крыс, слученными с самцами, зараженными в дозе заражения 25 тахизоитов на крысу (при p<0,05), β – достоверное отличие от данных самок крыс, слученными с самцами, зараженными в дозе заражения 50 тахизоитов на крысу (при p<0,05)

Сравнение результатов самок крыс 4-ой, 5-ой, 6-ой групп (случка с самцами, зараженными в дозе 25 тахизоитов на 1 г массы тела) с показателями контроля показало достоверные отличия в сторону снижения количества мест имплантаций в матке, общего количества эмбрионов и количества живых эмбрионов на всех сроках развития беременности в 1,8-1,9 раза (p <0,005).

В свою очередь, количество мертвых эмбрионов и количество резорбций на всех сроках развития беременности не выявлено, что свидетельствует об отсутствии постимплантационной гибели.

Однако в данных группах зафиксирован рост предимплантационной смертности, достоверно превышающий контрольные показатели в 4,2-4,6 раза (p <0,007).

При внутригрупповом сравнении полученных результатов достоверных отличий не выявлено.

Сравнение результатов самок крыс 7-ой, 8-ой, 9-ой групп (случка с самцами, зараженными в дозе 50 тахизоитов на 1 г массы тела) с контролем показало достоверные отличия в сторону снижения количества мест имплантаций в матке, общего количества эмбрионов и количества живых эмбрионов на всех сроках развития беременности в 5,6-6,8 раза (p <0,007). При сравнении показателей 7-ой, 8-ой, 9-ой групп и результатов 4-ой, 5-ой, 6-ой групп количество этих же показателей так же отличалось в сторону снижения в 3,1-3,5 раза (p <0,01).

В свою очередь, у животных 7-ой, 8-ой, 9-ой групп количество мертвых эмбрионов и количество резорбций на всех сроках беременности не зафиксировано.

Сравнение постимплантационной смертности между 7-ой, 8-ой, 9-ой группами, контролем и данными самок крыс 4-ой, 5-ой, 6-ой групп достоверных отличий не выявило.

Предимплантационная гибель достоверно превышала контрольные показатели в 6,9-7,2 раза (p <0,007), а результаты самок крыс 4-ой, 5-ой, 6-ой групп в 1,5-1,7 раза (p <0,007).

Таким образом, можно говорить о том, что токсоплазма влияет на изменение репродуктивной

способности у самцов крыс, в зависимости от дозы заражения и срока развития паразита.

Об этом свидетельствует развитие предимплантационной гибели эмбрионов у самок крыс, слученных с зараженными самцами, характеризующейся, снижением количества мест имплантаций в матке, общего количества эмбрионов и количества живых эмбрионов на всех сроках наступления беременности. Наблюдаемый эффект зависит от дозы заражения и срока развития паразитоза у самцов.

Полученные результаты говорят о том, что токсоплазмоз приводит к нарушению репродуктивной способности самцов крыс.

Полученные в результате исследования данные согласуются с результатами M Taherimoghaddam и Konstantinos I Terpsidi, которые при изучении влияния токсоплазм на основные репродуктивные параметры (подвижность, концентрацию и морфологию сперматозоидов) и целостность ДНК сперматозоидов самцов крыс выявили, что инвазирование T. gondii приводит к снижению параметров фертильности, а также к повреждению ДНК сперматозоидов [10, 11].

В свою очередь Б. Т. Есильбаевой проведены исследования о влиянии аскаридозной инвазии на морфофизиологические показатели сперматогенеза мужчин репродуктивного возраста. В ходе исследования получено, что у мужчин, страдающих аскаридозной инвазией, происходит изменение физиологических и морфологических показателей сперматозоидов, а также снижается концентрация сперматозоидов в эякуляте по сравнению с контрольными показателями [12].

Таким образом, полученные результаты являются актуальными и говорят о том, что заражение токсоплазмами приводит к нарушению репродуктивной способности.

Выводы. Токсоплазмоз приводит к нарушению репродуктивной способности самцов крыс, о чем свидетельствует изменение уровней предимплантационной гибели у самок крыс. Зафиксированный эффект влияния токсоплазм зависит от дозы заражения и срока развития паразитоза у самцов.

Инвазия токсоплазмой оказывает влияние на репродуктивную способность у самцов крыс, выражающуюся в изменении уровней предимплантационной гибели у самок крыс. У самок крыс 4-ой, 5-ой, 6-ой групп (случка с самцами, зараженными в дозе 25 тахизоитов на 1 г массы тела) наблюдается снижение уровня мест имплантаций в матке, общего количества эмбрионов и количества живых эмбрионов на всех сроках развития беременности в 1,8-1,9 раза в сравнении с контрольными показателями.

У самок крыс 7-ой, 8-ой, 9-ой групп (случка с самцами, зараженными в дозе 50 тахизоитов на 1 г массы тела) на всех сроках наступления беременности зафиксировано уменьшение количества мест имплантаций в матке, общего количества эмбрионов и количества живых эмбрионов в 5,6-6,8 раза в отличие от контроля. При сравнении с результатами самок крыс 4-ой, 5-ой, 6-ой групп эти же показатели снижены в 3,1-3,5 раза.

Перспективы дальнейших исследований. В ходе дальнейших исследований планируется изучить влияние *Toxoplasma gondii* на изменение уровней микроРНК, контролирующих состояние репродуктивной способности самцов крыс, что позволит сделать выводы о влиянии токсоплазм на изменение молекулярно-генетического статуса хозяина.

Благодарности: Работа выполнена в рамках НИР «Разработка и совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней человека» (2019-2023 гг.). 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. Karpov IA, Danilov DE, Ivanova MA. *Toksoplazmoz* [Toxoplasmosis]. Uucheb-metod posobie. Minsk: BGMU; 2007. 18 c. [Russian]
2. Dubey JP. *Toxoplasmosis Animals and Humans*. Boca Raton: CRC Prees; 2010. 336 p. doi: 10.1201/9781420092370
3. Nikitina EV, Gomon ES, Ivanova MA. Toksoplazmoz i beremennost [Toxoplasmosis and pregnancy]. *Okhrana materinstva i detstva*. 2014; 2(24): 75-79. [Russian]
4. Goncharov DB. Znachenie persistentsii Toxoplasma gondii v klinicheskoy patologii cheloveka [The value of the toxoplasma gondii persistence in the clinical pathology of a person]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2006; 4: 92–97. [Russian]

5. Karelskaya LP. Reproduktivnoe zdorove muzhchin kak mediko-sotsialnaya problema [Reproductive health of men as a medical and social problem]. *Mediko-sotsialnye i psikhologicheskie aspekty bezopasnosti promyshlennykh aglomeratsiy: mater mezhdunar nauch-prakt konf. Ekaterinburg; 2016 Feb 16-17*. 2016. s. 21-27. [Russian]
6. Sumach MYu. Reproduktivnoe zdorove i reproduktivnyy potentsial: metodologiya issledovaniya i otsenki [Reproductive health and reproductive potential: research methodology and evaluation]. *Meditsinskie novosti: nauchno-prakticheskiy zhurnal*. 2007; 3: 40-45. [Russian]
7. 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: Vitebsk. gos. med. un-t; 2018 Nov 14−15*. Ed by Shchastnyy AT. 2018. s. 597–599. [Russian]
8. Khabriev RU. *Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv* [Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. 2-e izd, pererab i dop. M: Meditsina; 2005. 832 s. [Russian]
9. 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]
10. Taherimoghaddam M, Bahmanzadeh M, Maghsood AH, Fallah M, Tapak L, Foroughi-Parvar F. Toxoplasma gondii induced sperm DNA damage on the experimentally infected rats. *J Parasit Dis.* 2021 45(2): 351-358. doi: 10.1007/s12639-020-01305-6
11. Terpsidis KI, Papazahariadou MG, Taitzoglou IA, Papaioannou NG, Georgiadis MP, Theodoridis ITh. Toxoplasma gondii: reproductive parameters in experimentally infected male rats. *Exp Parasitol.* 2009 121(3): 238-41.doi: 10.1016/j.exppara.2008.11.006
12. Esilbaeva BT, Dzhangildinova SA, Edilbaeva TT, Turmukhambetova AA, Britko VV, Kinayatov MA, i dr. Vliyanie askaridoznoy invazii na morfofiziologicheskie pokazateli spermatogeneza muzhchin reproduktivnogo vozrasta [The influence of ascariasis invasion on morphhophysiological indicators of spermatogenesis of men reproductive age]. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2013; 12(2): 205-208. [Russian]

УДК 616.155.37–022.929:591.16

ОЦІНКА РЕПРОДУКТИВНОЇ ЗДАТНОСТІ САМЦІВ ЩУРІВ ПРИ ГОСТРОМУ ТОКСОПЛАЗМОЗІ

Косова М. С., Пашинська К. С.

Резюме. *Мета* – вивчити репродуктивну здатність самців щурів при гострому токсоплазмозі.

Матеріали та методи. Експеримент проводили на 90 самках і 45 самцях щурів лінії Wistar масою тіла 180-200 г. Самцям інтактного контролю перорально вводили 2 мл 0,2% крохмального гелю. Експериментальні групи самців заражали інвазійною культурою *Toxoplasma gondii* в дозі 25 тахізоітів на 1 г маси тіла (5000 тахізоітів на щура), і 50 тахізоітів на 1 г маси тіла (10000 тахізоітів на щура). Далі самців всіх груп злучали з самками протягом 3-х діб.

Вплив токсоплазм на репродуктивну здатність самців щурів оцінювали по розвитку вагітності і зміні рівнів перед- та постімплантаційної загибелі ембріонів у самок щурів на 7-у, 14-у, 21-у добу після настання вагітності.

Для обліку зміни перед- і постімплантаційної загибелі ембріонів у самок щурів після виведення з експерименту виділяли матку та яєчники, розкривали роги матки, визначали число місць імплантацій, загальну кількість ембріонів, число живих і мертвих ембріонів, кількість резорбції, а в яєчниках визначали кількість жовтих тіл.

Результати. У самок 4-ої, 5-ої і 6-ої груп (злучка з самцями, зараженими в дозі 25 тахізоітів на 1 г маси тіла) зафіксовано зменшення кількості місць імплантацій в матці, загальної кількості ембріонів і кількості живих ембріонів в 1,8-1,9 рази в порівнянні з контрольними показниками.

У самок щурів 7-ї, 8-ї та 9-ї груп (злучка з самцями, зараженими в дозі 50 тахізоітів на 1 г маси тіла) спостерігалось зниження кількості місць імплантацій в матці, загальної кількості ембріонів і кількості живих ембріонів в 5,6-6,8 рази в порівнянні з контролем. При порівнянні з результатами, отриманими від самок 4-ї, 5-ї та 6-ї груп, зафіксовано зменшення даних показників в 3,1-3,5 рази.

Висновок. Toxoplasma gondii впливає на репродуктивну здатність у самців щурів, що виражається в зміні рівнів передімплантаційної загибелі у самок щурів. Отриманий ефект залежить від дози зараження і терміну розвитку паразитоза у самців.

Ключові слова: репродуктивна здатність, токсоплазмоз, щури.

UDC 616.155.37–022.929:591.16

Evaluation of the Reproductive Ability of Male Rats in Acute Toxoplasmosis

Kosova M. S., Pashinskaya E. S.

Abstract. Toxoplasmosis is a parasitic disease of humans and animals caused by Toxoplasma gondii. Toxoplasma is an intracellular parasite that belongs to the simplest and has a complex development cycle. Infection with Toxoplasma is possible orally, transplacentally, percutaneously (if the integrity of the skin is damaged). This invasion is often the cause of problems with bearing pregnancy, as well as the development of congenital anomalies in children.

The purpose of the study was to study the reproductive ability of male rats in acute toxoplasmosis.

Materials and methods. The experiment was performed on 90 female and 45 male Wistar rats with a body weight of 180-200 g. The intact control males were orally injected with 2 ml of 0.2% starch gel. Experimental groups of males were infected with an invasive Toxoplasma gondii culture at a dose of 25 tachyzoites per 1 g of body weight (5000 tachyzoites per rat) and 50 tachyzoites per 1 g of body weight (10000 tachyzoites per rat). Then the males of all groups were coupled with the females for 3 days.

The effect of toxoplasmas on the reproductive ability of male rats was assessed by the development of pregnancy and changes in the levels of pre- and post-implantation embryo death in female rats on the 7th, 14th, and 21st days after pregnancy.

To account for changes in the pre- and post-implantation death of embryos in female rats after removal from the experiment, the uterus and ovaries were isolated, the uterine horns were opened, the number of implantation sites, the total number of embryos, the number of living and dead embryos, the number of resorption, and the number of yellow bodies in the ovaries were determined.

Results and discussion. In the females of the 4th, 5th and 6th groups (coupling with males infected at the dose of 25 tachyzoites per 1 g of body weight), a decrease in the number of implantation sites in the uterus, the total number of embryos and the number of live embryos was recorded by 1.8-1.9 times compared to the control parameters.

In female rats of the 7th, 8th and 9th groups (coupling with males infected at the dose of 50 tachyzoites per 1 g of body weight), there was a decrease in the number of implantation sites in the uterus, the total number of embryos and the number of live embryos by 5.6-6.8 times compared to the control. When compared to the results obtained from the females of the 4th, 5th and 6th groups, a decrease in these indicators was recorded by 3.1-3.5 times.

Conclusion. Toxoplasma gondii has an effect on reproductive capacity in male rats expressed in changes of the levels of preimplantation mortality in female rats. The obtained effect depends on the dose of infection and the period of parasitosis development in males.

Keywords: reproductive capacity, toxoplasmosis, rats.

ORCID and contributionship:

Marina S. Kosova: 0000-001-6180-6700) ^{B,C,D,E}

Ekaterina S. Pashinskaya: 0000-0001-6047-2681$^{A.E,F}$

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

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/jmbs06.04.050
УДК 611.135.013.018:57.088.5
Стельмах Г. Я., Хмара Т. В., Марчук О. Ф., Кіюн І. Д., Візнюк В. В., Попович А. І.

МЕТОД МАКРОМІКРОСКОПІЧНОГО ПРЕПАРУВАННЯ ДЛЯ ВСТАНОВЛЕННЯ ФЕТАЛЬНОЇ АНАТОМІЧНОЇ МІНЛИВОСТІ ГРУДНОЇ АОРТИ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Вивчення розвитку та становлення топографо-анатомічних взаємовідношень органів і структур заднього середостіння у плодовому періоді онтогенезу людини спричинене теоретичною та практичною зацікавленістю як морфологів, так і клініцистів для з'ясування передумов виникнення уродженої патології органів і судинно-нервових утворень. Для вивчення фетальної анатомічної мінливості грудної частини аорти та її гілок у віковому аспекті пріоритетного значення набуває алгоритм анатомічного препарування складових утворень ділянки заднього середостіння. Дотримання послідовності анатомічного препарування органів, судин і нервів заднього середостіння забезпечує не тільки високу репрезентативність і наукову цінність отриманих результатів, але й раціональне використання біологічного матеріалу.

У статті описано методику анатомічного препарування грудної частини аорти, її гілок і нервів у плодів людини, а також висвітлено їхню варіантну анатомію.

Метою дослідження було визначення методики найбільш раціональної послідовності дій під час препарування ділянки заднього середостіння у плодів людини для одержання стандартних результатів, придатних для співставлення у віковому аспекті.

Матеріал та методи. Дослідження проведене на 35 плодах людини 4-10 місяців за допомогою макромікроскопічного препарування органів, судин і нервів заднього середостіння.

Результати. Під час макроскопічного дослідження, тонкого препарування ділянки заднього середостіння встановлена вікова та індивідуальна анатомічна мінливість нутрощевих і пристінкових гілок грудної частини аорти та її нервів у плодів людини різного віку.

Висновки. Запропонована та апробована методика препарування ділянки заднього середостіння забезпечує стандартність одержання даних щодо індивідуальної і вікової анатомічної мінливості гілок грудної аорти та її нервів. Використана послідовність дій під час препарування ділянки заднього середостіння плодів людини максимально зберігає натуральність вигляду та співвідношень між структурами об'єктів дослідження.

Ключові слова: грудна аорта, препарування, анатомічна мінливість, плід, людина.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом планової комплексної теми кафедри анатомії людини імені М.Г. Туркевича і кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету «Закономірності статево-вікової будови та топографоанатомічних перетворень органів і структур організму на пре- та постнатальному етапах онтогенезу. Особливості перинатальної анатомії та ембріотопографії», № державної реєстрації 0120U101571.

Вступ. З прогресом практичної медицини значно зростає роль прикладної морфології, надбання якої дають змогу проводити антенатальну діагностику відхилень від нормального розвитку та хірургічну корекцію уроджених вад і дефектів плода [1, 2]. Вікові особливості перебігу уродженої патології, пухлинних процесів, проявів травматичних ушкоджень органів і структур грудної порожнини та її стінок у новонароджених і дітей раннього віку створюють певні труднощі в діагностиці, виборі лікувальної тактики та способів оперативних втручань [3-5]. Успіх таких операцій значною мірою залежить від глибоких знань особливостей фетальної топографії нервів грудної частини аорти та варіантів розгалуження її нутрощевих і пристінкових гілок.

У переважній кількості наукових публікацій висвітлено топографо-анатомічні взаємовідношення гілок грудної аорти та їхні внутрішньо- та міжсистемні анастомози на різних стадіях постнатального періоду онтогенезу людини [6, 7]. У зв'язку із удосконаленням методів перинатальної діагностики та розширенням оперативних втручань на органах і стінках грудної порожнини, важливого практичного значення набуває всебічне вивчення фетальної анатомічної мінливості гілок і нервів грудної частини аорти. Аналіз літератури засвідчує суперечливість і непослідовність даних стосовно динаміки становлення будови і топографії грудної аорти, її нервів, нутрощевих і пристінкових гілок у плодів людини 4-10 місяців, а також їхньої варіантної анатомії [8, 9].

Тому, для одержання даних щодо становлення фетальної топографії нервів грудної частини аорти, анатомічної мінливості її нутрощевих і пристінкових гілок, які можуть бути використані для співставлення у віковому аспекті, необхідно скласти та апробувати стандартну послідовність дій при препаруванні цих структур.

Мета дослідження. Визначити методику найбільш раціональної послідовності дій під час препарування гілок і нервів грудної аорти у плодів людини з метою одержання стандартних результатів, придатних для співставлення у віковому аспекті.

Матеріал та методи дослідження. Анатомічне дослідження проведене на 35 плодах людини 4-10 місяців 81,0-375,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД) за допомогою тонкого препарування під контролем бінокулярної лупи.

Робота була проведена відповідно до вимог «Інструкції про проведення судово-медичної експертизи» (наказ МОЗ України №6 від 17.01.1995), відповідно до вимог і норм, типовим положенням з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., «Порядку вилучення біологічних об'єктів від померлих, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі і патологоанатомічному дослідженню, для наукових цілей» (2018).

Результати дослідження. Метод макромікроскопічного препарування для вивчення фетальної анатомії грудної частини аорти передбачає дотримання певних умов: 1) для виключення помилки в нумерації хребців, ребер і міжреброві просторів на етапі фіксації препаратів плодів у 5% розчині формаліну слід зафіксувати тулуб у випрямленому положенні; 2) початковим етапом є препарування остистих відростків грудних хребців, їх верифікація з наступним позначенням ребер і хребців; 3) під час дослідження слід фотографувати всі етапи препарування в зв'язку з тим, що кожен етап містить в собі морфологічні дані і має значення для дослідження.

Як підкреслював лауреат Нобелівської премії, учений-фізіолог І.П. Павлов: «З самого початку своєї роботи привчіть себе до суворої послідовності в накопиченні знань…». У плодів 4-10 місяців препарування гілок і нервів грудної частини аорти здійснювали у такій послідовності. Для доступу до органів, судин і нервів заднього середостіння необхідно вивести легеню з грудної порожнини допереду та зафіксувати її у такому положенні під час макромікроскопічного препарування. Далі з боку грудної порожнини розрізали ребра латеральніше їх кутів, відвертали бічну грудну стінку назовні. Здійснювали препарування правого і лівого блукаючих нервів, які прямують позаду кореня відповідної легені та віддають передні та задні бронхові гілки. Останні прямують до воріт легень і, з'єднуючись з гілками симпатичного стовбура, утворюють легеневе сплетення. Під час препарування правого і лівого блукаючих нервів уздовж стравоходу виявляли стравохідні гілки, які в результаті з'єднання між собою формують стравохідне сплетення **(рис. 1)**. Після цього обережно відшаровувати реброву частину пристінкової плеври, видаляли її зліва та препарували нерви грудної аорти, а також здійснювали препарування її нутрощевих і пристінкових гілок. Звертали увагу на те, що грудна частина аорти розміщена ліворуч хребтового стовпа, безпосередньо примикаючи до нього; праворуч грудної аорти знаходиться стравохід, а спереду від неї – корінь легені. У нижньому відділі грудної порожнини грудна аорта дещо відхиляється від серединної лінії, а стравохід визначається спереду аорти.

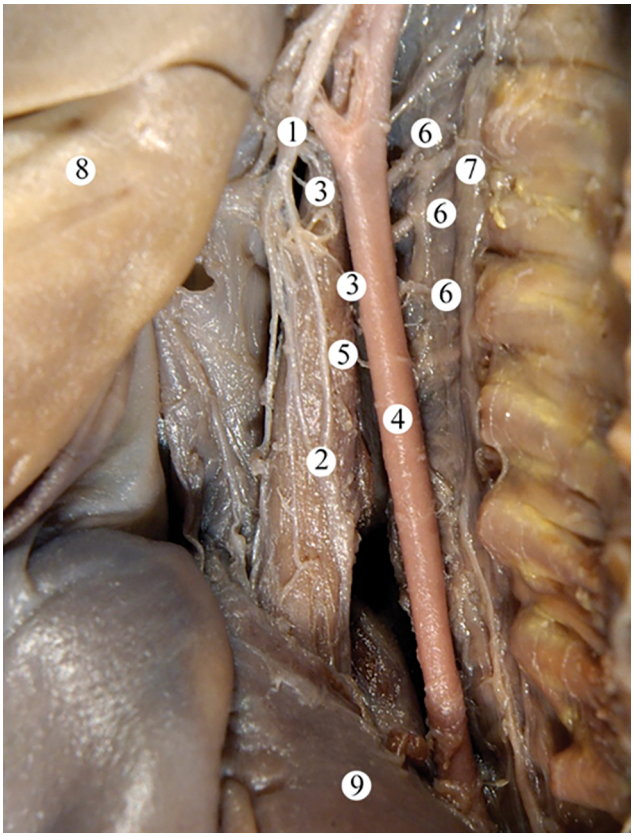

Рис. 1 – Органи та структури грудної порожнини плода 245,0 мм ТКД. Фото макропрепарату. Зб. 2,4^{x}

Примітки: 1 – лівий блукаючий нерв; 2 – стравохідне сплетення; 3 – гілки блукаючого нерва до грудної аорти; 4 – грудна аорта; 5 – стравохідні гілки; 6 – задні міжреброві артерії; 7 – грудний відділ лівого симпатичного стовбура; 8 – ліва легеня; 9 – діафрагма

Блукаючі нерви на всьому протязі грудного відділу віддають гілки до грудної аорти з утворенням грудного аортального сплетення, яке розміщується на передньо-бічних стінках аорти **(рис. 2)**. Від грудного аортального сплетення відходять нерви, які оточують і супроводжують гілки грудної частини аорти.

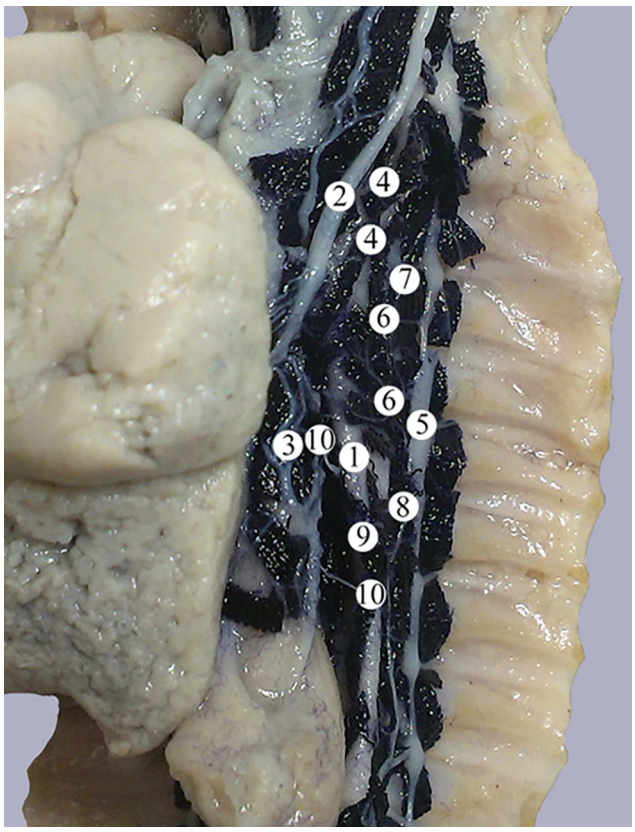

Рис. 2 – Нерви грудної частини аорти плода 135,0 мм ТКД. Фото макропрепарату. Зб. 2,1^{x}

Примітки: 1 – грудна аорта; 2 – лівий блукаючий нерв; 3 – стравохідне сплетення; 4 – гілки блукаючого нерва до грудної аорти; 5 – грудний відділ лівого симпатичного стовбура; 6 – симпатичні гілки до грудного аортального сплетення; 7 – парааортальне сплетення; 8 – великий нутрощевий нерв; 9 – гілка великого нутрощевого нерва до грудної аорти; 10 – стравохідні гілки грудної аорти

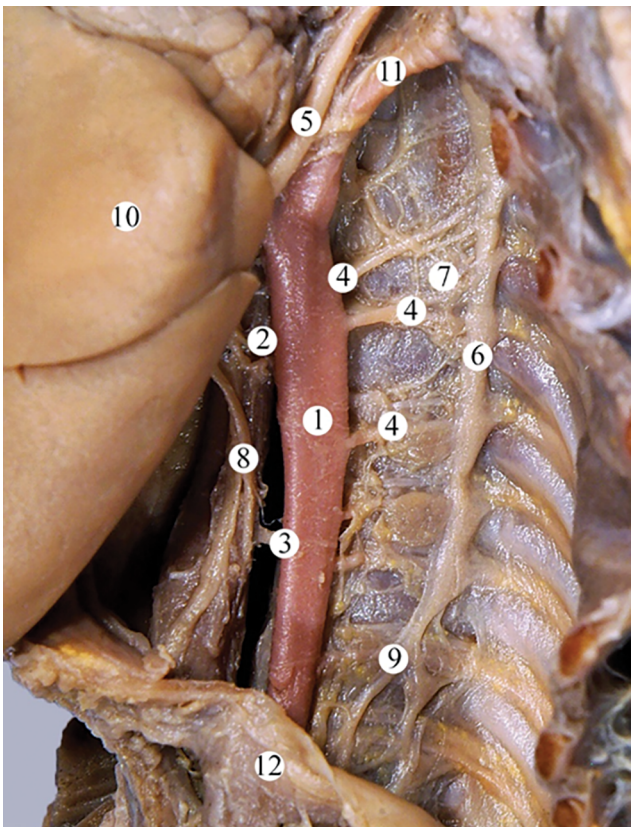

Рис. 3 – Органи та структури грудної порожнини плода 265,0 мм ТКД. ТКД. Фото макропрепарату. Зб. 3,1^{x}

Примітки: 1 – грудна аорта; 2 – бронхові гілки; 3 – стравохідна гілка; 4 – задні міжреброві артерії; 5 – лівий блукаючий нерв; 6 – грудний відділ лівого симпатичного стовбура; 7 – парааортальне сплетення; 8 – стравохідне сплетення; 9 – великий нутрощевий нерв; 10 – ліва легеня; 11 – ліва підключична артерія; 12 – діафрагма

Далі препарували бронхові гілки, які відходять від передньої стінки грудної аорти на рівні III-V грудних хребців і лівого головного бронха. При цьому, до останнього прямують від 2 до 4 бронхових гілок, у той час, як до правого головного бронха йде, як правило, одна гілка, що починається від третьої правої задньої міжреброві артерії. У переважної більшості досліджених плодів виявлено 2 ліві бронхові гілки **(рис. 3)**, які найчастіше відходять від грудної аорти на рівні IV-V грудних хребців та проходять уздовж лівого головного бронха, галузяться разом із бронхами, забезпечуючи артеріальне кровопостачання трахеї, бронхів, тканини легень і нутрощевої плеври. Також від бронхових гілок відходять одиничні дрібні гілки до осердя, стравоходу, середостінної частини пристінкової плеври, трахео-бронхових і бронхо-легеневих лімфатичних вузлів.

При проведенні макромікроскопічного препарування грудної аорти у плодів різного віку, виявлено анатомічні варіанти бронхових гілок. Зокрема, в одному випадку (плід 210,0 мм ТКД) права і ліва бронхові гілки відходили від грудної аорти самостійно на рівні IV грудного хребця. В іншого плода 240,0 мм ТКД ліва верхня і права бронхові гілки починалися від грудної частини аорти спільним стовбуром на рівні IV грудного хребця. Також у даного плода на рівні V грудного хребця від грудної аорти до лівого головного бронха відходила ліва нижня бронхова гілка.

Дещо нижче (на рівні IV-VIII грудних хребців) місця відходження бронхових гілок, від передньої стінки грудної аорти беруть початок стравохідні гілки, числом від 1 до 5, які йдуть до стінок стравоходу на різному рівні. При цьому, у 21 випадку із досліджених 35 плодів, кровопостачання грудної частини стравоходу здійснюється однією стравохідною гілкою, яка відходить від грудної аорти в проміжку від V до X грудних хребців, як правило, на рівні VII або VIII грудного хребця. У 8 досліджених плодів від грудної частини аорти відгалужувалося 2 стравохідні гілки, у 4 спостереженнях – 3 стравохідні гілки, у плода 180,0 мм ТКД – 4 стравохідні гілки та у плода 95,0 мм ТКД – 5 стравохідних гілок **(рис. 4)**.

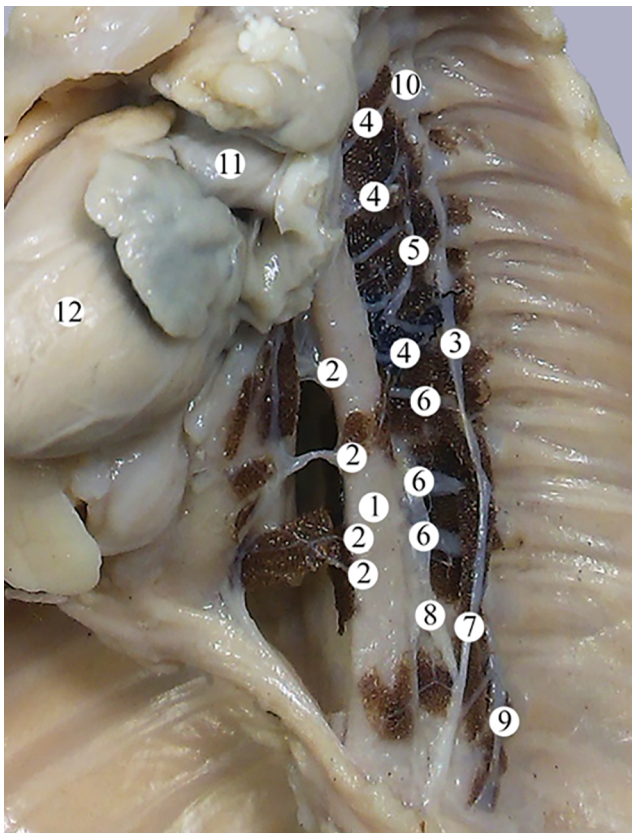

Рис. 4 – Нерви та гілки грудної частини аорти плода 95,0 мм ТКД. Фото макропрепарату. Зб. 2,6^{x}

Примітки: 1 – грудна аорта; 2 – стравохідні гілки; 3 – грудний відділ лівого симпатичного стовбура; 4 – симпатичні гілки до грудного аортального сплетення; 5 – обхідний стовбур; 6 – задні міжреброві артерії; 7 – великий нутрощевий нерв; 8 – гілка великого нутрощевого нерва до грудної аорти; 9 – малий нутрощевий нерв; 10 – зірчастий вузол; 11 – дуга аорти; 12 – серце

На рівні роздвоєння трахеї стравохід розміщений спереду грудної частини аорти, прямує у каудальному напрямку і на рівні верхнього краю X грудного хребця проходить через стравохідний розтвір діафрагми. Середостінна плевра вкриває ліву поверхню стравоходу, починаючи від дуги аорти і до діафрагми, а його праву поверхню – від рівня I грудного хребця до діафрагми. Передня поверхня стравоходу починаючи від лівого головного бронха прилягає до пристінкової пластинки серозного осердя на всій його протяжності до діафрагми. У стінці стравоходу стравохідні гілки галузяться на висхідні та низхідні гілки, і утворюють артеріальну сітку. При цьому дрібні гілки прямують до осердя і клітковини середостіння. Під час препарування звертали увагу на анастомози стравохідних гілок, а саме: у верхній частині органа – зі стравохідними гілками нижньої щитоподібної артерії від щито-шийного стовбура підключичної артерії, а у нижній частині стравоходу – з однойменними гілками лівої шлункової артерії від черевного стовбура.

На рівні заднього нижнього середостіння від передньої стінки грудної аорти відходять численні осердні гілки, а від передньої і бічних стінок аорти – середостінні гілки.

Далі препарували грудний відділ симпатичного стовбура і поступово звільняли його від клітковини та виокремлювали зірчастий вузол та 10-11 грудних вузлів, які переважно мають неправильну трикутну та округло-овальну форми; виявляли міжвузлові гілки. При цьому, правий і лівий симпатичні стовбури проходять спереду міжреброві судин, під внутрішньогрудною фасцією і плеврою. Після цього у каудальному напрямку відпрепаровували декілька корінців, які відходять у присередньому напрямку від VI-IX грудних вузлів симпатичного стовбура та з'єднуючись утворюють великий нутрощевий нерв, що розміщений на бічній поверхні тіл грудних хребців. Слід зауважити, що великий нутрощевий нерв проходить через поперекову частину діафрагми і у черевній порожнині з'єднується з вузлами черевного сплетення. Далі виявляли корінці, які відходять від X-XI грудних вузлів симпатичного стовбура та простежували формування малого нутрощевого нерва, який розміщений латеральніше великого нутрощевого нерва і також входить до складу черевного сплетення. Також здійснювали препарування сполучних гілок, які прямують косо від симпатичного стовбура в напрямку до міжреброві нервів.

Після цього прослідковували задні міжреброві артерії, які відходять від задньої стінки грудної частини аорти **(рис. 5)**. Звертали також увагу на те, що кожна з дев'яти задніх міжреброві артерій, зайшовши у відповідний міжребровий простір, спочатку проходить по внутрішній поверхні зовнішнього міжребрового м'яза і прикрита тільки грудною фасцією та ребровою частиною пристінкової плеври.

На рівні головки ребра від кожної задньої міжреброві артерії відходить спинна гілка, що прямує дорсально під шийкою ребра, реброво-поперечними зв'язками до хребтової ділянки спини. Слід зазначити, що кінцеві гілки III-VI задніх міжреброві артерій у передньо-бічних ділянках міжреброві просторів анастомозують з передніми міжреброві гілками від внутрішньої грудної артерії системи підключичної артерії, у той час як кінцеві гілки VII-XII задніх міжреброві артерій в ділянках живота анастомозують не тільки з однойменними артеріями протилежного боку, але й з гілками верхньої і нижньої надчеревних артерій. Звертали увагу на те, що кожна задня міжреброва артерія анастомозує з гілками однойменних суміжних артерій. Також виявлено анастомози III задньої міжреброві артерії із гілками найвищої міжреброві артерії від реброво-шийного стовбура.

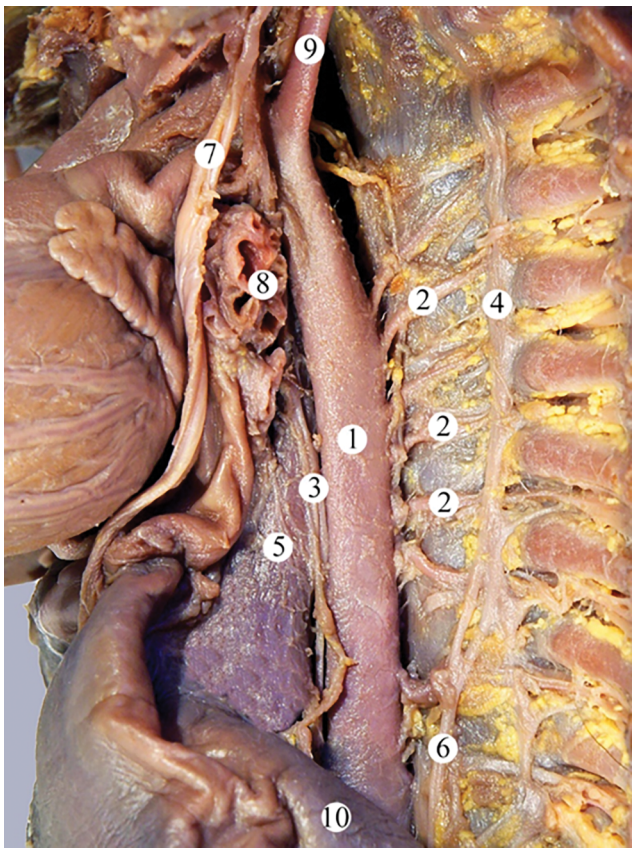

Рис. 5 – Органи та структури грудної порожнини плода 270,0 мм ТКД. ТКД. Вигляд зліва. Фото макропрепарату. Зб. 2,7^{x}

Примітки: 1 – грудна аорта; 2 – задні міжреброві артерії; 3 – лівий блукаючий нерв; 4 – грудний відділ лівого симпатичного стовбура; 5 – стравохідне сплетення; 6 – великий нутрощевий нерв; 7 – лівий діафрагмовий нерв; 8 – корінь лівої легені; 9 – ліва підключична артерія; 10 – діафрагма

Під час препарування звертали увагу те, що присередньо від кожного грудного вузла і міжвузлової гілки правого і лівого симпатичних стовбурів відходить від 2 до 6 гілок, при чому частина з них прямує до грудної аорти по заднім міжребровим артеріям. Інші гілки з'єднуються між собою за допомогою сполучних гілок, різної довжини і товщини, та формують обхідний (колатеральний) стовбур, в якому 2-6 нервових вузликів розташовуються на одній лінії. У більшості досліджених плодів нервові гілки перетинають спереду задні міжреброві артерії та опускаються на значній відстані вздовж бічної стінки грудної аорти. Надалі зазначені гілки з'єднуються з суміжними гілками і гілками великого нутрощевого нерва та формують парааортальне сплетення. Слід зазначити, що частина симпатичних гілок з'єднується з гілками блукаючого нерва та утворює на бічній поверхні грудної аорти вагосимпатичні стовбурці, від яких відходять гілки як до грудної аорти, так і до стравоходу.

Встановлено, що у більшості досліджених плодів в іннервації грудної частини аорти з обох боків беруть участь гілки II-VI грудних вузлів симпатичного стовбура, великого нутрощевого нерва та гілки блукаючого нерва. При цьому від великого нутрощевого нерва гілки до грудної аорти відходять на різному скелетотопічному рівні (від IV до XI ребра). В окремих плодів різного віку в іннервації грудної частини аорти беруть участь гілки II-XII грудних вузлів симпатичного стовбура.

При макромікроскопічному препаруванні встановлено білатеральну асиметрію будови і топографії сплетень грудної частини аорти. Нервові гілки, що прямують до грудної аорти від різних джерел, входять у її стінку або разом із судинами, або ізольовано.

Безпосередньо над діафрагмою від передньої стінки грудної аорти починаються права і ліва верхні діафрагмові артерії, які входять у її поперекову частину та кровопостачають задню частину діафрагми.

Обговорення результатів дослідження. Дослідження фетальної топографії грудної частини аорти є актуальним питанням сучасної хірургії. У вивченні фетальної анатомічної мінливості гілок і нервів грудної аорти у віковому аспекті пріоритетного значення набуває алгоритм анатомічного препарування ділянки заднього середостіння. Однак, у джерелах доступної нам літератури ми не зустріли відомостей щодо послідовності дій під час препарування ділянки заднього середостіння, в тому числі грудної частини аорти у плодів людини.

Отримані дані щодо варіантної анатомії стравохідних гілок грудної частини аорти узгоджуються з дослідженнями Y. Yan et al. [10].

В іннервації грудної частини аорти з обох боків переважно беруть участь гілки II-VI грудних вузлів симпатичного стовбура, великого нутрощевого нерва та гілки блукаючого нерва.

Дотримання наступної послідовності дій під час препарування ділянки заднього середостіння, і зокрема гілок і нервів грудної частини аорти, у плодів людини забезпечує не тільки наукову цінність отриманих результатів, але й раціональне використання біологічного матеріалу.

Висновки. Запропонована та апробована методика препарування нервів, нутрощевих і пристінкових гілок грудної частини аорти у плодів людини забезпечує стандартність одержання даних щодо їхньої типової, індивідуальної та вікової анатомічної мінливості.

Використана послідовність дій під час препарування грудної частини аорти у плодів людини максимально зберігає натуральність вигляду та співвідношень між гілками і нервами об'єкту дослідження.

В іннервації грудної частини аорти переважно беруть участь гілки II-VI грудних вузлів симпатичного стовбура, великого нутрощевого нерва та гілки блукаючого нерва. Нервові гілки, що прямують до грудної аорти від різних джерел, входять у її стінку або разом із судинами, або ізольовано.

У плодів людини між правим і лівим симпатичними стовбурами та грудною частиною аорти крім проміжного сплетення або обхідного стовбура виявляється парааортальне сплетення, гілки якого беруть участь в іннервації грудної аорти. Встановлено білатеральну асиметрію будови і топографії сплетень грудної частини аорти.

Перспективи подальших досліджень. Проведене дослідження щодо становлення фетальної топографії гілок і нервів грудної частини аорти засвідчує потребу подальшого з'ясування їхньої анатомічної мінливості у плодів і новонароджених людини.

References

1. Li G, Yang N, Xie M, Xu Y, Han N, Chen Q, et al. Perinatal and follow-up outcome study of fetal anomalies with multidisciplinary consultation. *Ther Clin Risk Manag*. 2017; 13: 1303-1307. PMid: 29042787. PMCid: PMC5634374. doi: 10.2147/TCRM.S138808
2. Grover S, Garg B, Sood N, Arora K. Lethal Congenital Malformations in Fetuses-Antenatal Ultrasound or Perinatal Autopsy. *Fetal Pediatr Pathol*. 2017; 36(3): 220-231. PMid: 28394716. doi: 10.1080/15513815.2017.1303859
3. Mon RA, Johnson KN, Ladino-Torres M, Heider A, Mychaliska GB, Treadwell MC, et al. Diagnostic accuracy of imaging studies in congenital lung malformations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019; 104(4): F372-F377. PMid:30049725. doi: 10.1136/archdischild-2018-314979
4. Pollak M, Gur M, Bronshtein M, Solt I, Masarweh K, Bentur L. Incidence of congenital thoracic malformations detected by prenatal ultrasound. *Pediatr Int*. 2020; 62(1): 89-93. PMid:31705721. doi: 10.1111/ped.14048
5. Semionov A, Kosiuk J, Ajlan A, Discepola F. Imaging of Thoracic Wall Abnormalities. *Korean J Radiol*. 2019; 20(10): 1441-1453. PMid: 31544369. PMCid: PMC6757005. doi: 10.3348/kjr.2019.0181
6. Bhave NM, Nienaber CA, Clough RE, Eagle KA. Multimodality Imaging of Thoracic Aortic Diseases in Adults. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11(6): 902-919. PMid:29880113. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.03.009
7. Jarral OA, Tan MKH, Salmasi MY, Pirola S, Pepper JR, O'Regan DP, et al. Phase-contrast magnetic resonance imaging and computational fluid dynamics assessment of thoracic aorta blood flow: a literature review. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020; 57(3): 438-446. PMid:31638698. doi: 10.1093/ejcts/ezz280
8. Szpinda M. The normal growth of the thoracic aorta in human foetuses. *Folia Morphol (Warsz)*. 2007; 66(2):131-7.
9. Hirata K. [A metrical study of the aorta and main aortic branches in the human fetus]. *Nihon Ika Daigaku Zasshi*. 1989; 56(6): 584-91. [Japanese]. PMid:2606949. doi: 10.1272/jnms1923.56.584
10. Yan Y, Chen C, Chen Y, Wu Y, Shi Z. Arterial patterns in the thoracic and abdominal segments of the esophagus: anatomy and clinical significance. *Surg Radiol Anat*. 1998; 20(6): 399-402. PMid:9932323. doi: 10.1007/BF01653129

УДК 611.135.013.018:57.088.5

МЕТОД МАКРОМИКРОСКОПИЧЕСКОГО ПРЕПАРИРОВАНИЯ ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ ФЕТАЛЬНОЙ АНАТОМИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ ГРУДНОЙ АОРТЫ

Стельмах Г. Я., Хмара Т. В., Марчук О. Ф., Киюн И. Д., Визнюк В. В., Попович А. И.

Резюме. Изучение развития и становления топографо-анатомических взаимоотношений органов и структур заднего средостения в плодном периоде онтогенеза человека вызвано теоретической и практической заинтересованностью как морфологов, так и клиницистов для выяснения предпосылок возникновения врожденной патологии органов и сосудисто-нервных структур. Для изучения фетальной анатомической изменчивости грудной части аорты и ее ветвей в возрастном аспекте приоритетное значение приобретает метод анатомического препарирования составляющих образований области заднего средостения. Соблюдение последовательности анатомического препарирования органов, сосудов и нервов заднего средостения обеспечивает не только высокую репрезентативность и научную ценность полученных результатов, но и рациональное использование биологического материала.

В статье описана методика анатомического препарирования грудной части аорты, ее ветвей и нервов у плодов человека, а также освещена их вариантная анатомия.

Целью исследования было определение методики наиболее рациональной последовательности действий во время препарирования области заднего средостения у плодов человека для получения стандартных результатов, пригодных для сопоставления в возрастном аспекте.

Материал и методы. Исследование проведено на 35 плодах человека 4-10 месяцев с помощью макромикроскопического препарирования органов, сосудов и нервов заднего средостения.

Результаты. Во время макроскопического исследования, тонкого препарирования области заднего средостения установлена возрастная и индивидуальная анатомическая изменчивость висцеральных и париетальных ветвей грудной части аорты и ее нервов у плодов человека разного возраста.

Выводы. Предложена и апробирована методика препарирования области заднего средостения обеспечивает стандартность получения данных об индивидуальной и возрастной анатомической изменчивости ветвей грудной аорты и ее нервов. Использованная последовательность действий во время препарирования области заднего средостения плодов человека максимально сохраняет натуральность вида и соотношений между структурами объектов исследования.

Ключевые слова: грудная аорта, препарирование, анатомическая изменчивость, плод, человек.

UDC 611.135.013.018:57.088.5

Method of Macromicroscopic Preparation for Determination of Fetal Anatomical Variability of the Thoracic Part of the Aorta

Stelmakh G. Ya., Khmara T. V., Marchuk O. F., Kiiun I. D., Vizniuk V. V., Popovych A. I.

Abstract. To obtain data about the formation of fetal macroscopic structure and topography of the thoracic part of the aorta, which can be used for age-related mapping, it is necessary to determine a standard sequence of steps during the preparation of these structures.

The purpose of the study was to determine the method of the best rational sequence of actions during the preparation of areas of the posterior mediastinum in human fetuses to obtain standard results, useful for comparing in the age aspect.

Materials and methods. The study was performed on 35 human fetuses of 4-10 months by macromicroscopic preparation of organs, vessels, and nerves of the posterior mediastinum.

Results and discussion. In the study of fetal anatomical variability of branches and nerves of the thoracic aorta in the age aspect, the algorithm of anatomical preparation of the posterior mediastinum becomes a priority. However, in the literary sources available to us, we did not find information about the sequence of actions during the preparation of the posterior mediastinum, including the thoracic aorta in human fetuses. The innervation of the thoracic part of aorta on both sides mainly involves the branches of the II-VI thoracic nodes of the sympathetic trunk, the great visceral nerve, and the branch of the vagus nerve.

Adherence to the following sequence of actions during the preparation of the posterior mediastinum, and in particular, the branches and nerves of the thoracic aorta, in human fetuses, provides not only the scientific value of the results but also the rational use of biological material.

Conclusion. The proposed and tested method of dissection of nerves, visceral and parietal branches of the thoracic aorta in human fetuses provides a standard for obtaining data about their typical, individual, and age anatomical variability.

The innervation of the thoracic aorta mainly involves the branches of the II-VI thoracic nodes of the sympathetic trunk, the great visceral nerve, and the branch of the vagus nerve. Nerve branches leading to the thoracic aorta from various sources enter its wall either together with blood vessels or in isolation.

In human fetuses, between the right and left sympathetic trunks and the thoracic part of the aorta, in addition to the intermediate plexus or collateral trunk, a paraaortic plexus is found, the branches of which participate in the innervation of the thoracic aorta. Bilateral asymmetry of the structure and topography of the plexuses of the thoracic aorta was detected. The sequence of actions used during the preparation of the thoracic aorta in human fetuses preserves the natural appearance and relationships between the branches and nerves of the object of the study.

Keywords: thoracic aorta, preparation, anatomical variability, fetus, human.

ORCID and contributionship:

Galyna Ya. Stelmakh: 0000-0001-5551-3733[D,F,E]
Tatiana V. Khmara: 0000-0001-8023-5181[F]
Oleg F. Marchuk: 0000-0001-7690-934x[A]
Iryna D. Kiiun: 0000-0002-0232-248Хи[E]
Volodymyr V. Vizniuk: 0000-0002-6955-383X[C,E]
Andrii I. Popovych: 0000-0002-4251-0995[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
Bukovinian State Medical University,
Human Anatomy Department
apt. 16, 1a, Aksenina St., 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/jmbs06.04.058
УДК 618.214+618.36]-091:616.155.194
Тюлєнєва О. А.

ГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОЦЕСІВ ОКИСНЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ ТА ОБМЕЖЕНОГО ПРОТЕОЛІЗУ В ЕНДОТЕЛІЇ СУДИН МІОМЕТРІЮ У ПРОЕКЦІЇ ПЛАЦЕНТАРНОГО ЛОЖА МАТКИ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІЙ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна
tuleneva@bsmu.edu.ua

Метою дослідження було встановлення гістохімічних особливостей процесів окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу в ендотеліоцитах судин міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки залежно від ступеня залізодефіцитної анемії вагітних.

Матеріал та методи. Досліджено 74 біоптати матково-плацентарної ділянки спостережень фізіологічної вагітності та гестації на фоні залізодефіцитної анемії I, II та III ступенів тяжкості. Гістохімічними методами за допомогою реакції з бромфеноловим синім на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo та нінгідриново-шифовської реакції на вільні аміногрупи білків за методом A. Yasuma та T. Ichikava для оцінки ступеня обмеженого протеолізу, у поєднанні з комп'ютерною мікроспектрофотометрією та мікроденситометрією, були встановлені кількісні характеристики окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу в ендотеліоцитах судин міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних.

Результати. При фізіологічному перебігу вагітності інтенсивність окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу найнижчою є в ендотеліоцитах міометріальних сегментів спіральних артерій, найвищою – в ендотелії судин мікроциркуляторного русла міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки. У випадках гестації на фоні залізодефіцитної анемії ступінь інтенсифікації процесів окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу в ендотелії всіх типів судин у проекції матково-плацентарної ділянки корелює зі ступенем тяжкості анемії. Залізодефіцитна анемія суттєво впливає на модифікацію білків в ендотеліоцитах переважно міометріальних сегментів спіральних артерій у проекції плацентарного ложа матки.

Висновок. Інтенсифікація процесів окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу в ендотеліоцитах всіх типів судин міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки, спричинена залізодефіцитною анемією, може бути розцінена як суттєвий фактор ендотеліальної дисфункції та предиктор гемодинамічних розладів у проекції плацентарного ложа матки.

Ключові слова: окиснювальна модифікація білків, обмежений протеоліз, ендотеліоцити, міометрій, матково-плацентарна ділянка, залізодефіцитна анемія вагітних.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Удосконалення патологоанатомічної діагностики різних форм недостатності плаценти», № держ. реєстрації 0119U101347.

Вступ. Під час вагітності в місці прикріплення плідного яйця до матки формується матково-плацентарна ділянка (МПД). При фізіологічному перебігу вагітності адекватно гестаційно змінені матково-плацентарні артерії, сам інтервільозний простір та вени, які його дренують, мають вкрай низьку судинну резистентність [1]. Після завершення гестаційної трансформації просвіт та прохідність міометріальних сегментів матково-плацентарних артерій стають залежними від тонусу міометрію (міометріальні сегменти судин) або амніотичного тиску (децидуальні сегменти – спіральні артерії) [1]. Саме тому особлива увага плацентологів прикута до кровоносних судин (особливо артерій) матково-плацентарної ділянки, оскільки їх патологія може зумовити різні варіанти недостатності посліду [1, 2].

У попередніх дослідженнях (О.А. Тюлєнєва, І.С. Давиденко, 2019) встановлено, що при гестації на фоні залізодефіцитної анемії вагітних (ЗДАВ), залежно від її ступеня, матково-плацентарна ділянка морфологічно має ознаки гестаційної незрілості [2]; виявлено зростання імуноекспресії віментину та фактору von Willebrand як маркерів посилення ангіогенезу, васкулогенезу, інтенсифікації ендотеліальної дисфункції і процесів тромбоутворення диференційовано у різних типах кровоносних судин плацентарного ложа матки [2, 3].

На сьогодні інтенсивно досліджуються процеси окиснювальної модифікації білків (ОМБ) та обмеженого протеолізу (ОП) в тканинах, ставши новим напрямком досліджень при різних патологічних станах фетоплацентарного комплексу, однак

такий аспект вільнорадикальних процесів в ендотелії диференційовано різних типів судин матково-плацентарної ділянки та міометрію на фоні ЗДАВ досі не вивчався.

Сутність ОМБ полягає у тому, що окиснення аміногруп білків призводить до зміни співвідношення між аміно- та карбоксильними групами у них. Це співвідношення можна оцінити за допомогою гістохімічної методики на «кислі» та «основні» білки з бромфеноловим синім за Mikel Calvo, при якій білки забарвлюються в різні кольори, залежно від їхніх властивостей за співвідношенням цих сполук: при переважанні аміногруп білки фарбуються в синій колір, а при явному переважанні карбоксильних груп – у червоний. Візуальна та кількісна оцінка ступеня ОМБ здійснюється мікроспектрофотометричним методом на цифрових зображеннях гістологічних зрізів, пофарбованих бромфеноловим синім за Mikel Calvo. Цікавість до досліджень обмеженого протеолізу в аспекті ОМБ спричинена тим, що інтенсифікація окиснювальної модифікації білків повинна збільшувати протеоліз, у т.ч. обмежений [4]. Кількісна оцінка ступеня ОП із застосуванням нінгідриново-шифовської реакції на вільні аміногрупи білків за методом A.Yasuma та T.Ichikava дає можливість ідентифікувати специфічне гістохімічне забарвлення в фібриноїді, децидуальних клітинах, ендотеліоцитах, а також в деяких структурах хоріальних ворсинок плаценти [5].

Мета дослідження полягала у встановленні кількісних характеристик окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу в ендотеліоцитах кровоносних судин міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки залежно від ступеня залізодефіцитної анемії вагітних.

Матеріал та методи дослідження. Морфологічні дослідження проводилися упродовж 2016-2021 років на кафедрі патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету (м.Чернівці, Україна). Біоматеріал для дослідження отримували під час операції кесарського розтину на підставі інформованої добровільної згоди вагітної жінки на забір посліду та матково-плацентарної ділянки. 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.

Критерієм ступеня тяжкості ЗДАВ за матеріалами медичної документації була концентрація гемоглобіну в крові вагітної: I ступінь ЗДАВ відповідав зниженню концентрації гемоглобіну до 100-91 г/л, II ступінь – 90-71 г/л, III ступінь – нижче 71 г/л. У всіх спостереженнях анемія була гіпохромною. Досліджено 74 біоптати МПД спостережень фізіологічної вагітності та гестації на фоні ЗДАВ I, II та III ступенів тяжкості. Термін пологів 37-40 тижнів. Кількість спостережень у конкретних групах дослідження надана у **таблицях 1** і **2**.

Матеріал фіксували у 10% водному нейтральному розчині формаліну 24-48 годин, проводили етанолову дегідратацію та заливку в парафін за стандартною процедурою. На серійних гістологічних зрізах товщиною 5 мкм виконували: 1) гістохімічну реакцію з бромфеноловим синім на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo; 2) гістохімічну методику за допомогою нінгідриново-шифовської реакції на вільні аміногрупи білків за методом

Таблиця 1 – Коефіцієнт R/B при гістохімічному забарвленні на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo в ендотелії судин міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки (M±m)

Коефіцієнт R/B при гістохімічному забарвленні на кислі та основні білки за Mikel Calvo	Фізіологічна вагітність (n=20)	Основні групи		
		ЗДАВ I ст (n=20)	ЗДАВ II ст (n=18)	ЗДАВ III ст (n=16)
Спіральні артерії	1,07±0,013	1,39±0,014	1,92±0,016	2,59±0,015
Венозні судини	1,12±0,012	1,43±0,013	1,88±0,018	2,56±0,014
Судини мікроциркуляторного русла	1,25±0,014	1,53±0,012	1,99±0,014	2,69±0,016

Таблиця 2 – Оптична густина гістохімічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за A. Yasuma та T. Ichikava в ендотелії судин міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки (M±m)

Оптична густина гістохімічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за A. Yasuma та T. Ichikava (в.о.опт.густини)	Фізіологічна вагітність (n=20)	Основні групи		
		ЗДАВ I ст (n=20)	ЗДАВ II ст (n=18)	ЗДАВ III ст (n=16)
Спіральні артерії	0,119±0,0012	0,208±0,0018	0,217±0,0017	0,308±0,0015
Венозні судини	0,121±0,0015	0,204±0,0013	0,215±0,0016	0,324±0,0011
Судини мікроциркуляторного русла	0,138±0,0013	0,219±0,0013	0,233±0,0012	0,334±0,0017

A. Yasuma та T. Ichikava для оцінки ступеня обмеженого протеолізу.

Цифрові копії зображень отримували за допомогою мікроскопа Delta Optical Evolution 100 (планахроматичні об'єктиви) та цифрової камери Olympus SP-550UZ. У середовищі комп'ютерної програми ImageJ (1.48, W. Rasband, National Institutes of Health, USA) у системі оцінки кольору RGB визначали коефіцієнт R/B за алгоритмом [5]. Коефіцієнт R/B, як показник співвідношення між аміно- та карбоксильними групами в білках конкретної локалізації, був мірою ОМБ. Кількісною мірою обмеженого протеолізу служила величина оптичної густини (від 0 – відсутність забарвлення, абсолютна прозорість, до 1 – максимальне забарвлення, абсолютна непрозорість), яку вимірювали у відносних одиницях оптичної густини (в.од.опт. густини) на цифрових копіях монохромного зображення шляхом комп'ютерної мікроденситометрії за допомогою комп'ютерної програми ImageJ (версія 1.48v, вільна ліцензія, W.Rasband, NationalInstitute of Health, USA, 2015).

Для кожного показника обраховували середню арифметичну та її похибку, розбіжності у середніх тенденціях перевіряли за допомогою непарного критерію Стьюдента після позитивної перевірки вибірки на нормальність розподілу в ній за критерієм Shapiro-Wilk (комп'ютерна програма PAST 4.05, вільна ліцензія, O. Hammer, 2021) [6].

Результати дослідження та їх обговорення. Отримані усереднені показники окиснювальної модифікації білків – коефіцієнту R/B в ендотелії різних типів судин міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки при фізіологічній вагітності та при ЗДАВ подані у **таблиці 1**.

При фізіологічній вагітності коефіцієнт R/B в ендотелії судин міометрію у проекції МПД в середньому є суттєво вищим за одиницю. При цьому, якщо в ендотеліоцитах міометріальних сегментів спіральних артерій цей показник становить 1,07±0,018, венозних судин – 1,12±0,012, то в ендотелії судин мікроциркуляторного русла – 1,25±0,014. Таким чином, співвідношення між «кислими» та «основними» білками навіть в нормі характеризується переважанням «кислих» білків в ендотеліальних клітинах всіх судин міометрію у проекції МПД та є особливо вираженим в судинах мікроциркуляторного русла.

При ЗДАВ залежно від її ступеня коефіцієнт R/B в ендотелії всіх типів судин міометрію у проекції МПД різко зростає порівняно з фізіологічною вагітністю, що слід визначити як інтенсифікацію ОМБ в ендотеліальних клітинах міометріальних сегментів спіральних артерій, вен та мікроциркуляторного русла у проекції плацентарного ложа матки в умовах гіпоксії та залізодефіциту.

Слід відмітити, що по мірі наростання анемії ознаки вільнорадикальної модифікації білків (2,5-кратне переважання «кислих» білків) більше виражені в ендотелії міометріальних сегментів спіральних артерій порівняно з іншими типами судин у проекції плацентарного ложа матки.

Беручи до уваги, що при вагітності на фоні ЗДАВ матково-плацентарна ділянка має ознаки гестаційної незрілості, інтенсифікація ОМБ та обмеженого протеолізу в ендотеліоцитах міометріальних сегментів спіральних артерій може бути розцінена як вагомий фактор ендотеліальної дисфункції та дисциркуляторних явищ в проекції плацентарного ложа матки.

Співвідношення «кислих» та «основних» білків за Mikel Calvo при гістохімічному дослідженні судин матково-плацентарної ділянки проілюстровані на **рисунку 1**.

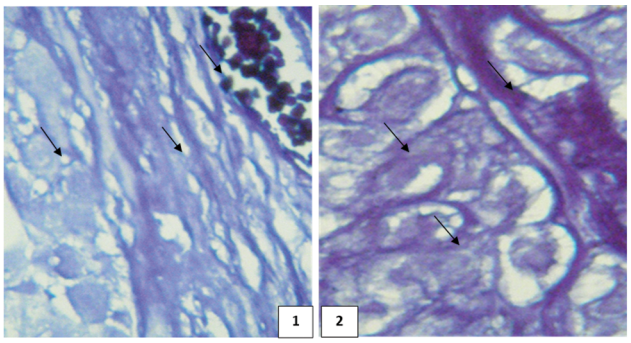

Рис. 1 – Міометрій у проекції матково-плацентарної ділянки у 39 – 40 тижнів гестації: 1 – спостереження фізіологічної вагітності, 2 – спостереження вагітності на фоні ЗДАВ. Забарвлення на «кислі» та «основні» білки бромфеноловим синім за Mickel Calvo. Об.40^{x}, Ок.10^{x}

Аналіз гістохімічної картини обмеженого протеолізу в матеріалі біоптатів міометрію показав ті ж закономірності ОМБ диференційовано в різних типах судин.

З представлених у **таблиці 2** даних видно, що відповідно до оптичної густини забарвлення на вільні аміногрупи білків за методом A. Yasuma та T. Ichikava, рівень обмеженого протеолізу в цитоплазмі ендотеліоцитів судин міометрію у проекції МПД при фізіологічній вагітності в середньому є суттєво нижчим в спіральних артеріях (0,119±0,0012 в.о.опт.густини) порівняно з венозними судинами (0,121±0,0015 в.о.опт.густини) та судинами мікроциркуляторного русла (0,138±0,0013 в.о.опт.густини).

У групах дослідження гестації на фоні анемії відмічено 2,4-2,6 – кратне зростання показників рівня обмеженого протеолізу в цитоплазмі ендотелію судин міометрію у проекції МПД: залежно від ступеня ЗДАВ суттєво переважає ОП в ендотеліоцитах міометріальних сегментів спіральних

артерій порівняно з венами та судинами мікроциркуляторного русла у проекції плацентарного ложа матки.

Зображення гістохімічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за A. Yasuma та T. Ichikava в судинах міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки проілюстровані на **рис. 2.**

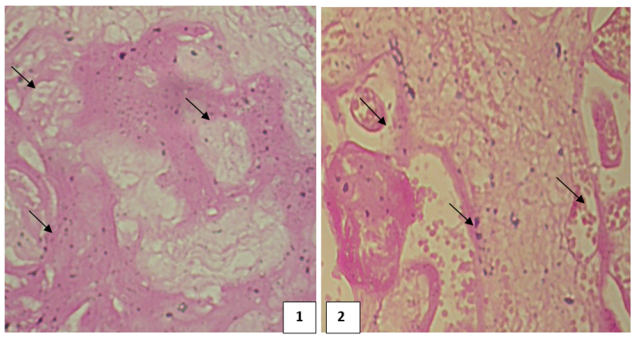

Рис. 2 – Міометрій у проекції матково-плацентарної ділянки у 39 – 40 тижнів гестації: 1 – спостереження фізіологічної; 2 – спостереження вагітності на фоні ЗДАВ. Нінгідриново-шифовська гістохімічна реакція на вільні аміногрупи білків за A. Yasuma та T. Ichikava, Об.40^{x}, Ок.10^{x}

Виявлені та кількісно оцінені у цьому дослідженні особливості вільнорадикального ушкодження білків ендотелію диференційовано в різних типах судин міометрію у проекції МПД, дозволяють зробити припущення про створення на фоні залізодефіцитної анемії у вагітної передумов до втрати міометріального контролю над інтенсивністю артеріального притоку в інтервільозний простір на фоні погіршення венозного дренажу матки.

Як показано у роботах Linda M. Ernst (2018) [7], Mendes S. (2020) [8], порушення кровообігу в судинах плацентарного ложа матки, обумовлені аномальним гестаційним ремоделюванням стінок спіральних артерій, є причиною розладів інтервільозного та плацентарного кровотоку, первинного і вторинного ушкодження хоріального дерева, ступінь якого відображає рівень оксигенації та вільнорадикальних процесів у плаценті.

Таким чином, описану у цьому дослідженні інтенсифікацію процесів окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу в ендотеліоцитах судин різних типів міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки, обумовлену залізодефіцитом та гіпоксією, можна розцінювати як суттєвий фактор ендотеліальної дисфункції та предиктор гемодинамічних розладів у плацентарному ложі матки з порушенням перфузії інтервільозного простору.

Висновки

1. При фізіологічному перебігу вагітності інтенсивність окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу найнижчою є в ендотеліоцитах міометріальних сегментів спіральних артерій, найвищою – в ендотелії судин мікроциркуляторного русла у проекції матково-плацентарної ділянки.
2. У випадках гестації на фоні залізодефіцитної анемії ступінь інтенсифікації процесів окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу в ендотелії всіх типів судин у проекції матково-плацентарної ділянки корелює зі ступенем тяжкості анемії.
3. Залізодефіцитна анемія суттєво впливає на модифікацію білків в ендотеліоцитах переважно міометріальних сегментів спіральних артерій у проекції плацентарного ложа матки.

Перспективи подальших досліджень полягають в гістохімічній оцінці процесів окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу в лейоміоцитах у проекції матково-плацентарної ділянки в аспекті морфогенезу матково-плацентарної форми хронічної недостатності посліду при залізодефіцитній анемії вагітних.

References

1. Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philos Trans R Soc Lond Ser B Biol Sci*. 2015; 370(1663): 20140066. doi: 10.1098/rstb.2014.0066
2. Tiulienieva OA, Davydenko IS. Morfolohichna otsinka hestatsiynykh perebudov sudynnoho rusla matkovo-platsentarnoyi dilyanky pry zalizodefitsytniy anemiyi vahitnykh v aspekti khronichnoyi nedostatnosti poslidu [Morphological evaluation of gestational changes of the vascular bed of the uterine-placental area in iron deficiency anemia in pregnant women in terms of chronic insufficiency of manure]. *Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurhiya*. 2019.4 (18):47-53. [Ukrainian]
3. Figueiredo ACMG, Gomes-Filho IS, Silva RB, Pereira PPS, Mata FAFD, Lyrio AO, et al. Maternal Anemia and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2018; 10(5): 601. doi: 10.3390/nu10050601
4. Gaillard R, Eilers PH, Yassine S, Hofman A, Steegers EA, Jaddoe VW. Risk factors and consequences of maternal anemia and elevated haemoglobinlevels during pregnancy: a population-based prospective cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2014; 28(3): 213-226. doi: 10.1111/ppe.12112
5. Ilika VV. Kil'kisni kharakterystyky obmezhenoho proteolizu v endoteliotsytakh krovonosnykh sudyn platsenty pry poyednanni zapalennya poslidu ta zalizodefitsytnoyi anemiyi vahitnykh [Chemiluminescent Studying of Ni-

tro-Peroxides in Placental Structures in Chorionamnionitis and Basal Deciduitis in Pregnant Women with Iron Deficiency Anemia]. *Ukrayinskyy zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*. 2018; 5(14): 36-40. [Ukrainian] doi: 10.26693/jmbs03.05.036

6. Hammer O. *PAST: Paleontological Statistics, Version 4.05. Reference manual*. Oslo: Natural History Museum University of Oslo; 2021. 284 p.
7. Ernst LM. Maternal vascular malperfusion of the placental bed. *APMIS Journal of Pathology, Microbiology and Immunology*. 2018 Jul; 126(7): 551-560. doi: 10.1111/apm.12833
8. Mendes S, Timóteo-Ferreira T, Soares AI, Rodrigues AR, Silva AMN, Silveira S, et al. Age-related oxidative modifications to uterine albumin impair extravillous trophoblast cells function. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020; 20(152): 313-322. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.03.020

УДК 618.214+618.36]-091:616.155.194

ГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ И ОГРАНИЧЕННОГО ПРОТЕОЛИЗА В ЭНДОТЕЛИИ СОСУДОВ МИОМЕТРИЯ В ПРОЕКЦИИ ПЛАЦЕНТАРНОГО ЛОЖА МАТКИ ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ

Тюленева Е. А.

Резюме. *Целью* исследования было установление гистохимических особенностей процессов окислительной модификации белков и ограниченного протеолиза в эндотелиоцитах сосудов миометрия в проекции маточно-плацентарной области в зависимости от степени железодефицитной анемии беременных.

Материал и методы. Исследовано 74 биоптата маточно-плацентарной области при физиологической беременности и гестации на фоне железодефицитной анемии I, II и III степеней тяжести. Гистохимическими методами с помощью реакции с бромфеноловым синим на «кислые» и «основные» белки по Mikel Calvo и нингидриново-шиффовской реакции на свободные аминогруппы белков методом A. Yasuma и T. Ichikava для оценки степени ограниченного протеолиза, в сочетании с компьютерной микроспектрофотометрией и микроденситометрией, были установлены количественные характеристики окислительной модификации белков и ограниченного протеолиза в эндотелиоцитах сосудов миометрия в проекции плацентарного ложа матки при железодефицитной анемии беременных.

Результаты. При физиологическом течении беременности интенсивность окислительной модификации белков и ограниченного протеолиза наиболее низкая в эндотелиоцитах миометриальных сегментов спиральных артерий, высокой - в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла миометрия в проекции маточно-плацентарной области. В случаях гестации на фоне железодефицитной анемии степень интенсификации процессов окислительной модификации белков и ограниченного протеолиза в эндотелии всех типов сосудов в проекции маточно-плацентарного участка коррелирует со степенью тяжести анемии. Железодефицитная анемия существенно влияет на модификацию белков в эндотелиоцитах преимущественно миометриальных сегментов спиральных артерий в проекции плацентарного ложа матки.

Вывод. Интенсификация процессов окислительной модификации белков и ограниченного протеолиза в эндотелиоцитах всех типов сосудов миометрия в проекции маточно-плацентарной области, вызванная железодефицитной анемией, может быть расценена как существенный фактор эндотелиальной дисфункции и предиктор гемодинамических расстройств в проекции плацентарного ложа матки.

Ключевые слова: окислительная модификация белков, ограниченный протеолиз, эндотелиоциты, миометрий, маточно-плацентарная область, железодефицитная анемия беременных.

UDC 618.214+618.36]-091:616.155.194

Histochemical Study of the Processes of Protein Oxidative Modification and Limited Proteolysis in the Endothelium of Myometrial Vessels in the Projection of the Utero-Placental Bed during Iron-Deficiency Anemia in Pregnancy

Tiulienieva O. A.

Abstract. Utero-placental bed is the cumulation of gestationally altered endometrium at the place of ovum attachment to the uterine wall. As far as the protein oxidative modification and limited proteolysis in iron deficiency anemia are due to the fact that in conditions of hypoxia, free radical processes in the blood and tissues are enhanced, and iron deficiency is additionally able to cause hemodynamic disorders because of endothelial dysfunction in the vessels of the utero-placental area.

The purpose of the study was to establish histochemical features of protein oxidative modification and limited proteolysis in the endotheliocytes of myometrial vessels in the projection of the utero-placental area depending on the degree of iron deficiency anemia in pregnant women.

Materials and methods. By histochemical methods of Mikel Calvo, using reactions with bromophenol blue on "acidic" and "basic" proteins, and the method of A. Yasuma and T. Ichikawa, ninhydrin-Schiff reaction to free amino groups of proteins to assess the degree of limited proteolysis, in combination with computer microspectrophotometry and microdensitometry, quantitative characteristics of oxidative modification of proteins and limited proteolysis in endotheliocytes of myometrial segments of the utero-placental vessels in iron deficiency anemia of pregnant women were established. 74 biopsies of the observed uterine-placental area in physiological pregnancy and gestation based on iron deficiency anemia of I, II and III degrees of severity were investigated.

Results and discussion. In physiological pregnancy, the intensity of oxidative modification of proteins and limited proteolysis is the lowest in endotheliocytes of myometrial segments of the spiral arteries and the highest one is in the endothelium of the vessels of the microcirculatory tract of the utero-placental area. In gestations based on iron deficiency anemia, intensification of proteins oxidative modification and limited proteolysis in the endothelium of all types of myometrial vessels of the projection of the utero-placental bed correlates with the severity of anemia. Iron deficiency anemia greatly affects the modification of proteins in the endothelial cells mostly of myometrial segments of spiral arteries of the placental bed.

Conclusion. Intensification of protein oxidative modification and limited proteolysis in endotheliocytes of all type vessels of myometrium of the uterine-placental area formed by iron deficiency can be considered as a significant factor of endothelial dysfunction and a predictor of hemodynamic disorders of the placental bed.

Keywords: protein oxidative modification, limited proteolysis, endotheliocytes, myometrium, placental bed biopsies, iron deficiency anemia in pregnancy.

ORCID and contributionship:
Olena A. Tiulienieva: 0000-0003-2961-4076[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
Olena A. Tiulienieva
Chernivtsi, Bukovinian State Medical University,
Pathological Anatomy Department
2, Teatralna Sq. Chernivtsi 58002, Ukraine
tel: +380502400144, e-mail: tuleneva@bsmu.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/jmbs06.04.064
УДК 616.58- 616.59-616.594-616.594.1-616.594.12-7
Алджабалі М. А.

ЗАКОНОМІРНОСТІ ЗМІНИ КОНЦЕНТРАЦІЙ ІЛ-17А, ІЛ-10 та ІЛ-2 У КРОВІ ЛЮДЕЙ ІЗ ГНІЗДОВОЮ АЛОПЕЦІЄЮ ДО ТА ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗБАГАЧЕНОЮ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМОЮ

Сумський державний університет, Україна

Гніздова алопеція – це гетерогенне захворювання, що характеризується нерубцевим випадінням волосся. За даними останніх досліджень Т-хелпери 1, Т-хелпери 2, Т-хелпери 17 та регуляторні Т-клітини можуть бути основними можливими ініціаторами гніздової алопеції.

Метою даної роботи було визначити концентрації сироваткового інтерлейкіну-17А, інтерлейкіну-10 та інтерлейкіну-2 у пацієнтів із гніздовою алопецією, а також вивчити зв'язок між їх рівнями до та після лікування збагаченою тромбоцитами плазмою.

Методи. Для дослідження були задіяні 37 хворих на гніздову алопецію віком (35,7±8,9) років та 30 осіб контрольної групи віком (37,4±7,9) роки. Особам із гніздовою алопецією вводили плазму збагачену тромбоцитами. Для цього безпосередньо перед введенням, у пацієнтів відбирали венозну кров із ліктьової вени у спеціальну пробірку для приготування збагаченої тромбоцитами плазми. Збагачену тромбоцитами плазму вводили в осередки ураження із розрахунку 0,2 мл/см^2 з використанням інсулінового шприца та голки 30 G, 1 раз в 2 тижні протягом 16 тижнів. Спостереження за пацієнтами проводили до лікування та через 3, 6 та 17 місяців. У хворих визначали концентрації інтерлейкіну-17А, інтерлейкіну-2 та інтерлейкіну-10 у сироватці крові до лікування та через 3, 6 та 17 місяців спостереження. У осіб контрольної групи, також визначали інтерлейкін-17А, інтерлейкін-2 та інтерлейкін-10 у сироватці крові.

Результати та висновки. Одержані у даному дослідженні результати показали, що концентрації прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-17А та інтерлейкін-2 були достовірно вищими у осіб із гніздовою алопецією до лікування. Через 17 місяців терапії збагаченою тромбоцитами плазмою показники інтерлейкіну-17А та інтерлейкіну-2 у сироватці крові наближались до рівня контрольних показників. Різниці у концентраціях протизапального інтерлейкіна-10 між людьми із гніздовою алопецією та здоровими особами не було. У процесі лікування концентрації інтерлейкіну-10 підвищилися через 3 та 17 місяців терапії.

Ключові слова: гніздова алопеція, інтерлейкін-17А, інтерлейкін-2, інтерлейкін-10, збагачена тромбоцитами плазма.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно з планом наукових досліджень Сумського державного університету МОН України і є складовою частиною науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Сумського державного університету МОН України «Діагностика, лікування та реабілітація хворих на дерматологічні захворювання з урахуванням показників якості життя, генетичного паспорту, функціонального стану нейроендокринної та імунної системи», № державної реєстрації 0120U105344.

Вступ. Гніздова алопеція (ГА) – це гетерогенне захворювання, що характеризується нерубцевим випадінням волосся. Вона вражає 1-2 % населення обох статей і зустрічається у всіх вікових групах людей [1]. За даними останніх досліджень Т-хелпер 1, Т-хелпер 2, Т-хелпер 17 та регуляторні Т-клітини можуть бути основними можливими ініціаторами ГА [2]. Інтерлейкін-17А (ІЛ-17А), інтерлейкін-17F (ІЛ-17F), інтерлейкін-21 (ІЛ-21), інтерлейкін-22 (ІЛ-22), інтрелейкін-6 (ІЛ-6) та фактор некрозу пухлин альфа (ФНП-α) часто виявляються підвищеними у сироватці крові у пацієнтів із ГА, що може свідчити про вирішальну роль цих цитокінів у патогенезі цього захворювання [3, 4]. ІЛ-17, також синтезується нейтрофілами, еозинофілами, макрофагами та Т-кілерами [5]. При гістологічному дослідженні біоптатів шкіри голови уражених ділянок ГА був виявлений перифолікулярний інфільтрат, який складався переважно з лімфоцитів [6]. Припускається, що ІЛ-17А, ІЛ-2 та інші прозапальні цитокіни можуть порушувати цикл роста волосся та призводити до передчасного їх випадіння [7].

Метою даної **роботи** було визначити концентрації сироваткового ІЛ-17А, ІЛ-10 та ІЛ-2 у пацієнтів із ГА, а також вивчити зв'язок між їх рівнями до та після лікування збагаченою тромбоцитами плазмою.

Матеріал та методи дослідження. Для дослідження були задіяні 37 хворих на гніздову алопецію віком (35,7±8,9) років та 30 осіб контрольної групи віком (37,4±7,9) роки. Пацієнти з ГА перебували на лікуванні в амбулаторних умовах ТОВ «Науково-виробниче підприємство «Бестінвест» медичного центру «Еледія» м. Суми (ліцензія № 597170) – клінічної бази курсу дерматовенерології медичного інституту Сумського державного університету та КНП Сумської обласної ради «Медичний клінічний центр інфекційних хвороб та дерматології ім. З. Й. Красовицького». Діагноз встановлювали на підставі клінічної картини та даних інструментально-діагностичного обстеження згідно з Міжнародним керівництвом з діагностики та лікування гніздової алопеції [8-10].

Роботу виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», Наказу МОЗ України № 690 (від 23.09.2009 р.) та схвалено Комісією з біоетики Медичного інституту Сумського державного університету. 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.

Особам із ГА вводили плазму збагачену тромбоцитами (ЗТП). Для цього безпосередньо перед введенням, у пацієнтів відбирали венозну кров із ліктьової вени у спеціальну пробірку для приготування ЗТП, яка містила розчин ACD-A (пробірка для PRP (Professional), ТОВ «ММ МЕДИК»)). ЗТП вводили в осередки ураження із розрахунку 0,2 мл / см^2 з використанням інсулінового шприца та голки 30 G, 1 раз в 2 тижні протягом 16 тижнів. Спостереження за пацієнтами проводили до лікування та через 3, 6 та 17 місяців.

У хворих визначали концентрації ІЛ-17А, ІЛ-2 та ІЛ-10 у сироватці крові до лікування (t0) та через 3 (t1), 6 (t2) та 17 (t3) місяців спостереження методом Sandwich-ELISA (імуноферментний аналіз). У осіб контрольної групи, також визначали інтерлейкіни ІЛ-17А, ІЛ-2 та ІЛ-10 у сироватці крові. Статистичне опрацювання даних проводили за допомогою пакету програм SPSS 22.0. Кількісні змінні перевірені на нормальність розподілу методом Шапіро-Уілка. Визначення достовірності відмінностей між двома групами проводили із використанням параметричного критерію Стьюдента (t). Значення p <0,05 вважали достовірним.

Результати дослідження. У **таблиці 1** представлені дані концентрацій ІЛ-17А, ІЛ-2 та ІЛ-10 у сироватці крові осіб контрольної групи та пацієнтів із ГА. Показано, що статистично достовірна різниця у рівнях ІЛ-2 у сироватці крові між контрольною групою та особами із ГА була до лікування (p = 0,047), після 3 (p = 0,061) та 6 (p = 0,064) місяців лікування ЗТП. Через 17 місяців спостереження статистичної відмінності у показниках ІЛ-2 між контрольною та досліджуваною групою людей не було знайдено (p = 0,182).

Таблиця 1 – Порівняння вмісту інтерлейкінів між групою осіб, які отримували лікування ЗТП та контролем на різних етапах дослідження за допомогою критерію Стьюдента для незв'язаних вибірок

Показник	ЗТП (n = 37)	Контроль (n = 30)	P
ІЛ-2			
t0	28,093±14,258	21,855±10,995	0,047
t1	27,914±14,293		0,061
t2	27,725±13,871		0,064
t3	25,990±13,570		0,182
ІЛ-10			
t0	8,446±3,620	9,986±4,339	0,118
t1	9,037±3,874		0,349
t2	9,360±4,597		0,527
t3	9,651±4,638		0,764
ІЛ-17А			
t0	10,029±5,195	7,185±4,272	0,019
t1	9,647±4,919		0,035
t2	9,502±4,657		0,040
t3	8,694±4,439		0,164

Примітки: n – кількість осіб у групі; t0 – 1 день дослідження, t1 – через 3 місяців спостереження, t2 – через 6 місяців спостереження, t3 - через 17 місяців спостереження

Достовірної різниці у концентрації ІЛ-10 між групами порівняння на всіх термінах дослідження не було знайдено.

При порівнянні показників ІЛ-17А у сироватці крові хворих на ГА та здорових осіб була виявлена достовірна відмінність між групами до лікування (p = 0,019), через 3 (p = 0,035) та 6 місяців (p = 0,040) лікування. Через 17 місяців дослідження статистичної значущості між групами порівняння не виявлено (p = 0,164).

У **таблиці 2** представлений порівняльний аналіз між показниками ІЛ-17А, ІЛ-2 та ІЛ-10 у сироватці крові до та після лікування ЗТП. Показано, що статистично значущо змінилася концентрація

Таблиця 2 – Критерій Стьюдента для зв'язаних вибірок. Порівняння окремо t0 з t1, t1 із t2, t2 із t3 для кожного інтерлейкіна у групі «ЗТП»

Показник	ЗТП (n = 37)	P	P	P
ІЛ-2				
t0	28,093±14,258	0,032		
t1	27,914±14,293		0,696	
t2	27,725±13,871			< 0,001
t3	25,990±13,570			
ІЛ-10				
t0	8,446±3,620	< 0,001		
t1	9,037±3,874		0,351	
t2	9,360±4,597			0,040
t3	9,651±4,638			
ІЛ-17А				
t0	10,029±5,195	< 0,001		
t1	9,647±4,919		0,145	
t2	9,502±4,657			< 0,001
t3	8,694±4,439			

Примітки: n – кількість осіб у групі; t0 – 1 день дослідження, t1 – через 3 місяців спостереження, t2 – через 6 місяців спостереження, t3 - через 17 місяців спостереження

ІЛ-2 у сироватці крові через 3 місяці введення ЗТП (p = 0,032), а також, достовірна різниця була між 6 та 17 місяцями лікування. Між 3 та 6 місяцями лікування, зміни у рівнях ІЛ-2 не спостерігались. Аналогічна закономірність реєструвалась для вмісту ІЛ-10 та ІЛ-17А у сироватці крові пацієнтів із ГА. Так, достовірна різниця для концентрації ІЛ-10 була між початком лікування і 3 місяцем дослідження (p < 0,001), та 6 і 17 місяцями (p = 0,040) введення ЗТП. Для ІЛ-17А статистична відмінність становила (p < 0,001) між першим та останнім термінами спостереження.

Обговорення отриманих результатів. На сьогодні є переконливі докази того, що гніздова алопеція має імунологічне підґрунтя у своєму розвитку. Інтерлейкін-17А являє собою прозапальний цитокін, який бере участь у патогенезі різних автоімунних та запальних захворювань [11].

У дослідженні Morsy H. та інших авторів у пацієнтів із ГА були виявлені більш високі рівні ІЛ-17А у сироватці крові, ніж у контрольних суб'єктів, але це збільшення сироваткових рівнів ІЛ-17А не було статистично значущим [11]. У роботах Tembhre, Sharma та інших авторів, також повідомлялося про збільшення сироваткових рівнів ІЛ-17А у пацієнтів із ГА [12-15].

У даному дослідженні було виявлено статистично достовірне підвищення концентрації ІЛ-17А у пацієнтів із ГА до лікування порівняно з контрольною групою.

У роботі Morsy H. та інших авторів після лікування NB-UVB хворих із ГА, рівень ІЛ-17А значно знизився (p < 0,001). Автори стверджують, що це пов'язано з імуномодулюючим ефектом NB-UVB [11, 15], що впливає на агрегацію Т-клітин, і як наслідок пришвидшується розсмоктування запального інфільтрату та змінюється рівень цього цитокіну в сироватці крові [15].

Визначено, що концентрація ІЛ-17А знизилася у пацієнтів із ГА після введення ЗТП на всіх термінах дослідження. Але, статистична різниця між контрольною групою ще зберігалася після 6 місяців лікування. Лише після 17 місяців спостереження не було виявлено достовірної відмінності у показниках ІЛ-17А між особами із ГА та контролем. Між групами лікування концентрація ІЛ-17А знизилася достовірно через 3 місяці введення ЗТП, та між групами 6 та 17 місяцями терапії.

Інтерлейкін-2 продукується активованими Т-клітинами, які ж експресують рецептор ІЛ-2 (IL-2R) на своїй поверхні. У деяких роботах дослідники показують значну роль ІЛ-2 / ІЛ-2R у патогенезі ГА [16, 17]. Castela et al. [18] повідомили про використання низьких доз ІЛ-2 для лікування важкої форми ГА, сприяючи залученню Treg-клітин. K. Tabara та інші, визначили, що рівень сироваткового ІЛ-2 був незначно підвищений у пацієнтів із ГА. Хоча різниця між пацієнтами з ГА та контрольною групою була трохи нижче рівня значущості (p = 0,09) [19]. Valsecchi та ін. виявив значно вищі концентрації розчинного ІЛ-2R у пацієнтів в активній фазі ГА порівняно з концентраціями у стабільній фазі та у контролі [20]. Barahmani та ін. [2], також виявили більш високий рівень ІЛ-2 у сироватці крові у пацієнтів із ГА. Теракі та ін. [21] повідомили про суттєво підвищений рівень ІЛ-2 у сироватці крові у пацієнтів з екстенсивною формою ГА порівняно з тими, у кого була локалізована форма ГА. Tembhre та Sharma [22] також повідомляли про більш високий рівень сироваткового ІЛ-2 у пацієнтів з активною формою ГА порівняно з контрольною групою. Крім того, була виявлена суттєва різниця у рівнях ІЛ-2 у сироватці крові порівняно серед підгруп ГА, а також була виявлена позитивна кореляція між рівнями ІЛ-2 у сироватці та загальною тривалістю ГА.

У даному дослідженні концентрація ІЛ-2 у сироватці крові пацієнтів із ГА була достовірно вищою порівняно з контрольною групою до лікування, після 3 та 6 місяців терапії. Через 17 місяців спостереження статистичної відмінності у показниках ІЛ-2 між контрольною та досліджуваною

групою людей не виявлено. У групах у процесі лікування, концентрація ІЛ-2 достовірно знизилася через 3 місяці та після 17 місяців терапії.

Протизапальний цитокін ІЛ-10 синтезується Т-хелперами та відіграє регулюючу роль у вродженій та адаптивній імунній відповіді. Він пригнічує підвищену активність макрофагів та дендритних клітин, викликає проліферацію цитотоксичних Т-лімфоцитів. Важливим ефектом ІЛ-10 є здатність пригнічувати активність прозапальних цитокінів, таких як ФНП-α, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-17 [12, 23].

У результатах дослідження Xinguo Xue показано, що рівні ІЛ-10 у сироватці крові були нижчими у пацієнтів із гніздовою алопецією, а після лікування зросли [24]. Сербіна І. М. вказує, що рівень протизапального ІЛ-10 був значно нижче у пацієнтів, які мали ознаки активності дерматозу, чим їх значення у групі контролю. У хронічній стадії ГА сироваткові концентрації ІЛ-10 були нижчими за показники здорових осіб, але більшими відносно їх рівнів при активності процесу [25].

У даному дослідженні різниці у концентраціях ІЛ-10 між контролем та групами на всіх термінах дослідження не було знайдено. Але, між групами лікування різниця була достовірною між початком лікування і 3 місяцем, та 6 і 17 місяцями введення ЗТП.

Висновки. Одержані у даному дослідженні результати показали, що концентрації прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-17А та інтерлейкін-2 були достовірно вищими у осіб із гніздовою алопецією до лікування. Через 17 місяців терапії збагаченою тромбоцитами плазмою показники інтерлейкіну-17А та інтерлейкіну-2 у сироватці крові наближались до рівня контрольних показників. Різниці у концентраціях протизапального інтерлейкіна-10 між людьми із гніздовою алопецією та здоровими особами не було. У процесі лікування концентрації інтерлейкіну-10 підвищилися через 3 та 17 місяців терапії.

Перспективи подальших досліджень. Дослідити концентрації інтерлейкіну-17А, інтерлейкіну-10 та інтерлейкіну-2 у пацієнтів із гніздовою алопецією, а також вивчити зв'язок між їх рівнями до та після комбінованого лікування бетаметазоном та плазмою збагаченою тромбоцитами.

References

1. Safavi KH, Muller SA, Suman VJ, Moshell AN, Melton LJ 3rd. Incidence of alopecia areata in Olmsted Country, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clin Proc*. 1995; 70(7): 628-633. doi: 10.4065/70.7.628
2. Barahmani N, Lopez A, Babu D, Hernandez M, Donley SE, Duvic M. Serum T helper 1 cytokine levels are greater in patients with alopecia areata regardless of severity or atopy. *Clin Exp Dermatol*. 2010; 35: 409-416. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03523.x
3. Gilhar A, Kalish RS. Alopecia areata: a tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. *Autoimmun Rev*. 2006; 5: 64-69. doi: 10.1016/j.autrev.2005.07.001
4. Harpaz I, Abutbul S, Nemirovsky A, Gal R, Cohen H, Monsonego A. Chronic exposure to stress predisposes to higher autoimmune susceptibility in C57BL/6 mice: glucocorticoids as a double-edged sword. *Eur J Immunol*. 2013; 43: 758-769. doi: 10.1002/eji.201242613
5. Gilhar A, Landau M, Assy B, Shalaginov R, Serafimovich S, Kalish RS. Mediation of alopecia areata by cooperation between CD4+ and CD8+ T lymphocytes: transfer to human scalp explants on Prkdc(scid) mice. *Arch Dermatol*. 2002; 138(7): 916-922. doi: 10.1001/archderm.138.7.916
6. Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2010; 10: 479-489. doi: 10.1038/nri2800
7. Ito T, Tokura Y. The role of cytokines and chemokines in the T-cell-mediated autoimmune process in alopecia areata. *Exp Dermatol*. 2014; 23(11): 787-791. doi: 10.1111/exd.12489
8. Messenger AG, McKillop J, Farrant P, McDonagh AJ, Sladden M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2012; 166: 916-926. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10955.x
9. Olsen E, Hordinsky M, McDonald-Hull S, Price V, Roberts J, Shapiro J, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40: 242-6. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70195-7
10. Rossi A, Muscianese M, Piraccini BM. Italian Guidelines in diagnosis and treatment of alopecia areata. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. 2019; 154(6): 609-23. doi: 10.23736/S0392-0488.19.06458-7
11. Morsy H, Maher R, Negm D. Correlation between serum IL-17A level and SALT score in patients with alopecia areata before and after NB-UVB therapy. *J Cosmet Dermatol.* 2018; 00: 1-5. doi: 10.1111/jocd.12664
12. Tembhre MK, Sharma VK. T-helper and regulatory T-cell cytokines in the peripheral blood of patients with active alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2013; 169(3): 543-548. doi: 10.1111/bjd.12396
13. Atwa MA, Youssef N, Bayoumy NM. T-helper 17 cytokines (interleukins 17, 21, 22, and 6, and tumor necrosis factor-alpha) in patients with alopecia areata: association with clinical type and severity. *Int J Dermatol.* 2016; 55(6): 666-672. doi: 10.1111/ijd.12808

14. El-Morsy EH, Eid AA, Ghoneim H, Al-Tameemi KA. Serum level of interleukin-17A in patients with alopecia areata and its relationship to age. *Int J Dermatol*. 2016; 55: 869-874. doi: 10.1111/ijd.12994
15. Bayramgurler D, Demirsoy EO, Akturk AS, Kiran R. Narrowband ultraviolet B phototherapy for alopecia areata. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011; 27: 325-327. doi: 10.1111/j.1600-0781.2011.00612.x
16. Cantrell DA, Smith KA. The interleukin-2 T-cell system: a new cell growth model. *Science.* 1984; 224: 1312-6. doi: 10.1126/science.6427923
17. Malek TR. The biology of interleukin-2. *Annu Rev Immunol*. 2008; 26: 453-79. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090357
18. Castela E, Le Duff F, Butori C, Ticchioni M, Hofman P, Bahadoran P, et al. Effects of low-dose recombinant interleukin 2 to promote T-regulatory cells in alopecia areata. *JAMA Dermatol.* 2014; 150(7): 748-51. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.504
19. Tabara K, Kozłowska M, Jędrowiak A, Bienias W, Kaszuba A. Serum concentrations of selected proinflammatory cytokines in children with alopecia areata. *Advances in Dermatology and Allergology.* 2019; 36(1): 63-69. doi: 10.5114/ada.2019.82826
20. Valsecchi R, Imberti G, Martino D, Cainelli T. Alopecia areata and interleukin-2 receptor. *Dermatology.* 1992; 184: 126-8. doi: 10.1159/000247519
21. Teraki Y, Imanishi K, Shiohara T. Cytokines in alopecia areata: contrasting cytokine profiles in localized form and extensive form (alopecia universalis). *Acta Derm Venereol*. 1996; 76: 421-3. doi: 10.2340/0001555576421423
22. Trinchieri G. Interleukin-10 production by effector T cells: Th1 cells show self control. *J Exp Med.* 2007; 204(2): 239-243. doi: 10.1084/jem.20070104
23. Zhyvytsya DH. Syrovatkovyi riven IL-10 ta IL-17 u khvorykh na VIL infektsiyu z tyazhkoyu imunosupresiyeyu [Serum level IL-10 and IL-17 in HIV patients with severe immunosuppression]. *Infektsiyni khvoroby.* 2015; 3: 13-15. [Ukrainian]. doi: 10.11603/1681-2727.2014.3.3919
24. Xinguo X. Effects of compound glycyrrhizin on serum IFN-γ, IL-10 and immunological index in patients with alopecia areata. *Pharm Bioprocess.* 2018; 6(1): 015-020.
25. Serbina IM. Tsitokinoposredovannye mekhanizmy formirovaniya gnezdnoy alopetsii [Cytokine-mediated mechanisms for the formation of the nest alopecia]. *Nauchnye vedomosti. Seriya Meditsina. Farmatsiya.* 2014; 24(195): 50-54. [Russian]

УДК 616.58- 616.59-616.594-616.594.1-616.594.12-7

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ КОНЦЕНТРАЦИЙ ИЛ-17А, ИЛ-10 И ИЛ-2 В КРОВИ ЛЮДЕЙ С ГНЕЗДОВОЙ АЛОПЕЦИЕЙ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМОЙ

Алджабали М. А.

Резюме. Гнездовая алопеция – это гетерогенное заболевание, характеризующееся нерубцовым выпадением волос. По данным последних исследований Т-хелперы 1, Т-хелперы 2, Т-хелперы 17 и регуляторные Т-клетки часто оказываются повышенными в сыворотке крови у пациентов с гнездовой алопецией, что может свидетельствовать о решающей роли этих цитокинов в патогенезе гнездовой алопеции.

Целью данной работы было определить концентрации сывороточного интерлейкина-17А, интерлейкина-10 и интерлейкина-2 у пациентов с гнездовой алопецией, а также изучить связь между их уровнями до и после лечения обогащенной тромбоцитами плазмой.

Методы. В исследовании приняли участие 37 больных гнездовой алопецией в возрасте (35,7±8,9) лет, и 30 человек контрольной группы в возрасте (37,4±7,9) года. Лицам с гнездовой алопецией вводили плазму обогащенную тромбоцитами. Для этого непосредственно перед введением, у пациентов отбирали венозную кровь из локтевой вены в специальную пробирку для приготовления обогащенной тромбоцитами плазмы. Обогащенную тромбоцитами плазму вводили в очаги поражения из расчета 0,2 мл / см^2 с использованием инсулинового шприца и иглы 30 G, 1 раз в 2 недели в течение 16 недель. Наблюдение за пациентами проводили до лечения и через 3, 6 и 17 месяцев, а концентрации интерлейкина-17А, интерлейкина-2 и интерлейкина-10 определяли в сыворотке крови до лечения и через 3, 6 и 17 месяцев наблюдения. У лиц контрольной группы, также определяли интерлейкин-17А, интерлейкин-2 и интерлейкин-10 в сыворотке крови.

Результаты и выводы. Полученные в данном исследовании результаты показали, что концентрации провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-17А и интерлейкин-2 были достоверно выше у лиц с гнездовой алопецией до лечения. Через 17 месяцев терапии обогащенной тромбоцитами плазмой показатели интерлейкина-17А и интерлейкина-2 в сыворотке крови приближались к уровню контрольных показателей. Разницы в концентрациях противовоспалительного интерлейкина-10 между

пациентами с гнездовой алопецией и здоровыми людьми не было. В процессе лечения концентрация интерлейкина-10 повысилась через 3 и 17 месяцев терапии.

Ключевые слова: гнездовая алопеция, интерлейкин-17А, интерлейкин-2, интерлейкин-10, обогащенная тромбоцитами плазма.

UDC 616.58- 616.59-616.594-616.594.1-616.594.12-7

Regularities of Change Concentrations of Interleukin-17A, Interleukin-2 and Interleukin-10 in the Blood of People with Alopecia Areata before and after Treatment with Platelet-Rich Plasma

Aljabali M. A.

Abstract. Alopecia areata is a heterogeneous disease characterized by nonscarring hair loss. It affects 1-2% of the population of both genders and occurs in all age groups. According to the recent studies, helper T cells 1, helper T cells 2, helper T cells 17, and regulatory T cells may be the main possible initiators of alopecia areata.

The purpose of the study was to determine the concentrations of serum interleukin-17A, interleukin-10 and interleukin-2 in patients with alopecia areata, and to study the relationship between their levels before and after treatment with platelet-rich plasma.

Materials and methods. The study involved 37 patients with alopecia areata aged (35.7±8.9) years and 30 people of the control group aged (37.4±7.9) years. People with alopecia areata were injected with platelet-rich plasma. For this, immediately before administration, venous blood was taken from the patients from the cubital vein into a special tube for the preparation of platelet-rich plasma. Platelet-rich plasma was injected into the lesions at the rate of 0.2 ml/cm^2 using an insulin syringe and a 30 G needle, once every 2 weeks for 16 weeks. The patients were examined before the treatment and in 3, 6 and 17 months. The concentrations of interleukin-17A, interleukin-2 and interleukin-10 were determined in blood serum before treatment and after 3, 6 and 17 months of observation by the Sandwich-ELISA method (enzyme-linked immunosorbent assay). Interleukin-17A, interleukin-2 and interleukin-10 in the blood serum in the control group were also determined.

The software program SPSS 22.0 was used for the statistical analysis. The normality distribution was tested by Shapiro-Wilk's method. Independent Student's t-test for unpaired samples was used to compare mean values between groups. The p-value < 0.05 was considered significant.

Results and discussion. The results obtained in our study showed that the concentrations of the pro-inflammatory cytokines interleukin-17A and interleukin-2 were significantly higher in persons with alopecia areata before treatment. After 17 months of therapy with platelet-rich plasma, serum interleukin-17A and interleukin-2 levels approached the control level.

Conclusion. There was no difference in the concentration of anti-inflammatory interleukin-10 between patients with alopecia areata and healthy people. In the course of treatment, the concentration of interleukin-10 increased after 3 and 17 months of therapy.

Keywords: alopecia areata, interleukin-17A, interleukin-2, interleukin-10, platelet-rich plasma.

ORCID and contributionship:
Mohammad Aljabali: 0000-0002-0092-6319 [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
Mohammad Aljabali
Sumy State University
Family Medicine and Dermatovenerology Department
3, D. Korotchenko St., Sumy 40035, Ukraine
tel: +380542660949, e-mail: maljabali@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/jmbs06.04.070
УДК 616.61-006.6-033.2-089
Баларабе У., Лесовая А. В.

АНАЛИЗ ИПСИЛАТЕРАЛЬНОЙ АДРЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Цель - анализ структуры патологии ипсилатерального надпочечника после выполнения радикальной нефрэктомии или резекции почки у пациентов, страдающих почечно-клеточным раком.

Материал и методы. Для изучения структуры адреналной патологии в выборке из 2084 пациентов, которым проводилось лечение по поводу почечно-клеточного рака, проведено ретроспективное исследование патологоанатомических заключений и историй болезней 108 пациентов, у которых хирургическое лечение включало адреналэктомию или резекцию надпочечника.

Результаты. У 10 (83,3%) из 12 пациентов с резекцией надпочечника показанием к адреналной хирургии служили объемные образования данного органа, тогда, как у 2 (16,7%) больных отмечалась интраоперационная адреналная травма. В этой группе не было ситуаций сохранения надпочечника при прямом распространении на него почечной опухоли. Среди 98 пациентов, перенесших адреналэктомию, основными показаниями к удалению надпочечника являлись его объемные образования в 65 (66,3%) случаях, тогда как непосредственное распространение опухоли на ипсилатеральный надпочечник имело место в 8 (8,2%) наблюдениях.

В 7 (7,1%) ситуациях опухолевый тромб проникал через просвет почечной или нижней полой вены в просвет адреналной вены. У 16 (16,7%) больных адреналэктомия выполнялась из-за массивной травмы надпочечника при удалении массивных почечных опухолей, локализующихся в верхнем полюсе почки. Среди всех 75 пациентов с объемными ипсилатеральными образованиями надпочечников метастазы почечно-клеточного рака выявлены в 12 (16%) наблюдениях. В 59 (78,7%) случаях были обнаружены доброкачественные адреналные аденомы, в 2 (2,7%) наблюдениях – миелолипомы, в 1 (1,3%) – гиперплазия надпочечника, в 1 (1,3%) – феохромоцитома.

Доля синхронной злокачественной патологии ипсилатерального надпочечника у пациентов, страдающих почечно-клеточным раком и имеющих показания к адреналэктомии, составила 25% (27 из 108 наблюдений). По отношению ко всем 2084 оперированным пациентам этот показатель не превышал 1,3%. В группе органосохраняющей хирургии он был значительно ниже - 0,2% (2 из 968 больных), тогда как в группе радикальной или циторедуктивной нефрэктомии достигал 2,2% (25 из 1116 случаев).

Была изучена общая сумма случаев поражения ипсилатерального надпочечника почечно-клеточным раком: 12 (0,6%) - метастазы, 8 (0,4%) – прямое распространение опухоли и 7 (0,3%) – инвазия опухоли в адренальную вену, которая определалась 27 (1,3%) пациентов.

Выводы. Необходимость в ипсилатеральной адреналэктомии или адреналной резекции в большой современной когорте пациентов возникает крайне редко. При этом существенная часть синхронных образований ипсилатеральных надпочечников представляет собой доброкачественные опухоли.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, адреналные метастазы, адреналэктомия, адреналная резекция.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках НИР Харьковского национального медицинского университета «Удосконалення та розробка методів діагностики і хірургічного лікування захворювань і травм органів черевної порожнини та грудної клітки, судин верхніх та нижніх кінцівок з використанням мініінвазивних методик у пацієнтів на високий ризик розвитку післяопераційних ускладнень», № гос. регистрации 0116U004991.

Введение. Проблема адреналных метастазов и необходимость рутинного проведения ипсилатеральной адреналэктомии во время радикальной нефрэктомии у пациентов с почечно-клеточным раком активно дискутируется уже на протяжении более 50 лет. Однако, несмотря на активное изучение данной патологии, остается множество вопросов, которые требуют дальнейших исследований.

Догма об обязательности удаления ипсилатерального надпочечника при хирургическом лечении опухолей почек сформировалась в 70-е годы двадцатого века на основании работ Robson Ch.J. et al. (1969) и Skinner D.G. et al. (1972), когда считалось, что уровень адренального поражения превышает 10% [1, 2]. Именно эти исследования постулировали принцип ипсилатеральной адреналэктомии с целью максимальной радикальности вмешательства.

Однако, в течение последних тридцати лет значительно изменились технологии визуальной диагностики, включая ультрасонографию, мультиспиральную компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию. На современном этапе эти методы позволяют гораздо точнее охарактеризовать состояние надпочечников и выявить адреналные новообразования размерами до 1 см. Поэтому показания к адреналэктомии при хирургическом удалении опухолей почек начали активно пересматриваться.

Главными аргументами против удаления надпочечника считаются низкая частота ипсилатеральных адреналных метастазов и высокое негативное предсказательное значение современных методов визуализации этой патологии до операции, включая МДКТ и МРТ. Нужно также учитывать возможность адреналной недостаточности после удаления одного из двух надпочечников, сходную частоту метастазирования ПКР в ипси- и контралатеральные надпочечники, отсутствие отчетливых различий выживаемости пациентов с адреналэктомией и без нее, а также низкую частоту изолированных адреналных метастазов, следствием чего являются плохие онкологические результаты у больных данной группы [3-5].

Цель исследования - анализ структуры патологии ипсилатерального надпочечника после выполнения радикальной нефрэктомии или резекции почки у пациентов, страдающих почечно-клеточным раком.

Материал и методы исследования. За период с января 2010 по январь 2021 года в клиниках КНП ХОР «Областной медицинский клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала» оперативному лечению по поводу почечно-клеточного рака подверглись 2084 пациента. В 1116 (53,6%) случаях была выполнена радикальная или циторедуктивная нефрэктомия, тогда как в 968 (46,4%) наблюдениях осуществлялась органосохраняющая хирургия. Для изучения структуры адреналной патологии в данной выборке было проведено ретроспективное исследование патологоанатомических заключений и историй болезней 108 пациентов, у которых хирургическое лечение включало адреналэктомию или резекцию надпочечника.

Исследования выполнены с соблюдением основных положений «Правил этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека», утвержденных Хельсинской декларацией (1964-2013 гг.), ICH GCP (1996 г.), Директивы ЕЭС № 609 (от 24.11.1986 г.) приказов МЗ Украины № 690 от 23.09.2009 г., №944 от 14.12.2009 г., № 616 от 03.08.2012 г.

Критерии включения в работу были следующими: пациенты, которым была выполнена радикальная нефрэктомия или резекция почки в связи с ПКР, наличие объемного образования в одном или в обоих надпочечниках, удаление объемного образования одного или обоих надпочечников путем адреналэктомии или адреналной резекции. Структура изученных клинических наблюдений в отношении вида почечной хирургии представлена на **рис. 1**. Общая доля ситуаций, при которых потребовалось оперативное вмешательство на надпочечниках во время хирургического лечения почечноклеточного рака составила 5,2% (108 из 2084 случаев).

Среди 108 пациентов, которым одновременно с хирургией опухоли почки выполнялось вмешательство на ипсилатеральном надпочечнике, адреналная резекция была проведена в 12 (11,1%) наблюдениях. В остальных 96 (88,9%) случаях выполнена ипсилатеральная адреналэктомия. В отношении особенностей почечной хирургии среди всех 108 пациентов нужно отметить, что радикальная нефрэктомия выполнялась в 98 (90,7%) наблюдениях, тогда как органосохраняющая хирургия – только в 10 (9,3%).

Результаты исследования. Структуру изученных клинических наблюдений в отношении вида адреналной хирургии демонстрирует **рис. 2.** У 10 (83,3%) из 12 пациентов с резекцией надпочечника показанием к адреналной хирургии служили объемные образования данного органа,

Рис. 1 – Структура изученных клинических наблюдений в отношении вида почечной хирургии

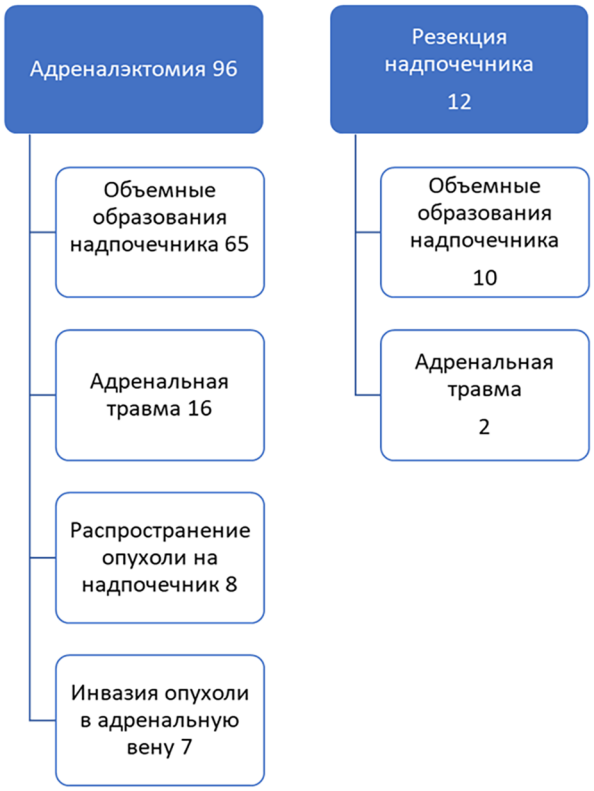

Рис. 2 – Структура показаний к ипсилатеральной адреналной хирургии у 108 пациентов с ПКР

Рис. 3 – Структура адреналной патологии у 77 пациентов с ПКР и ипсилатеральными объемными образованиями в надпочечниках

тогда, как у 2 (16,7%) больных отмечалась интраоперационная адреналная травма. В этой группе не было ситуаций сохранения надпочечника при прямом распространении на него почечной опухоли. Среди 98 пациентов, перенесших адреналэктомию, основными показаниями к удалению надпочечника являлись его объемные образования в 65 (66,3%) случаях, тогда как непосредственное распространение опухоли на ипсилатеральный надпочечник имело место в 8 (8,2%) наблюдениях.

В 7 (7,1%) ситуациях опухолевый тромб проникал через просвет почечной или нижней полой вены в просвет адреналной вены. У 16 (16,7%) больных адреналэктомия выполнялась из-за массивной травмы надпочечника при удалении массивных почечных опухолей, локализующихся в верхнем полюсе почки.

Среди всех 75 пациентов с объемными ипсилатеральными образованиями надпочечников метастазы почечно-клеточного рака выявлены в 12 (16%) наблюдениях. В 59 (78,7%) случаях были обнаружены доброкачественные адреналь-ные аденомы, в 2 (2,7%) наблюдениях – миелолипомы, в 1 (1,3%) – гиперплазия надпочечника, в 1 (1,3%) – феохромоцитома (**рис. 3).**

Доля синхронной злокачественной патологии ипсилатерального надпочечника у пациентов, страдающих почечно-клеточным раком и имеющих показания к адреналэктомии, составила 25% (27 из 108 наблюдений). По отношению ко всем 2084 оперированным пациентам этот показатель не превышал 1,3%. В группе органосохраняющей хирургии он был значительно ниже - 0,2% (2 из 968 больных), в группе радикальной или циторедуктивной нефрэктомии достигал 2,2% (25 из 1116 случаев). Частота синхронных ипсилатеральных адреналь-ных метастазов ПКР и другой злокачественной патологии в зависимости от вида хирургии представлена в **таблице 1**.

Обсуждение полученных результатов. Показания к выполнению ипсилатеральной адреналэктомии во время радикальной нефрэктомии в настоящее время значительно сузились. Сейчас ипсилатеральная адреналэктомия считается необходимой только при наличии объемных образований в надпочечнике, прямом распространении опухоли на надпочечник, а также при адреналь-ной травме, возникшей при удалении почки. Так, системный обзор Weight Ch.J. и соавт. наглядно продемонстрировал, что несмотря на отсутствие высококачественных работ, можно заключить, что надпочечная железа должна быть сохранена во всех случаях кроме очевидных ситуаций вовлечения надпочечника опухолью [6]. Ипсилатеральная адреналэктомия ассоциировалась с повышенным риском хирургических или медицинских осложнений и не улучшала контроль опухоли. К тому же

Таблица 1 – Частота синхронных ипсилатеральных адреналных метастазов ПКР и другой злокачественной патологии в зависимости от вида хирургии

	Частота злокачественного поражения ипсилатерального надпочечника, n=27	Метастазы, n=12	Прямое распространение опухоли, n=8	Инвазия опухоли в адреналную вену, n=7
Нефрэктомия, n=1116	25 (2,2%)	10 (0,9%)	8 (0,7%)	7 (0,6%)
Резекция почки, n=968	2 (0,2%)	2 (0,2%)	0	0
Всего, n=2084	27 (1,3%)	12 (0,6%)	8 (0,4%)	7 (0,3%)

было отмечено очень мало случаев, когда дооперационная КТ не идентифицировала адреналные образования, выявленные интраоперационно.

В работе Nason G.J. и соавт., включавшей 13-летнее наблюдение за пациентами, перенесшими или не перенесшими ипсилатеральную адреналэктомию во время радикальной нефрэктомии, было показано, что сохранение надпочечника приводит к лучшей выживаемости [7].

Большинство исследователей отмечают очень высокое негативное предсказательное значение КТ в отношении адренального вовлечения (98%-100%). Вместе с тем позитивное предсказательное значение этого метода варьирует от 12,5% до 80%, что связано с возможным наличием в надпочечнике у пациентов с почечно-клеточным раком не только метастазов, но и множества других, преимущественно доброкачественных опухолей [8-10]. Согласно данным Kutikov и соавт. современная дооперационная визуальная диагностика в детекции поражения надпочечника имеет чувствительность 100% и специфичность 92% при негативном предсказательном значении 100% [11].

Спектр патологии, с которой необходимо дифференцировать адреналные метастазы ПКР, чаще всего включает аденомы, миелолипомы, феохромоцитомы, адренокортикальный рак, различные саркомы, локализующиеся в проекции надпочечника и адреналные метастазы из других органов. Дифференциальный диагноз наиболее важен при необходимости идентификации доброкачественной или злокачественной ткани. Учитывая тот факт, что в аденомах обнаруживается большое количество липидов и воды, а в метастатических клетках этого как правило не наблюдается, МР изображения на основе химического сдвига позволяют дифференцировать аденомы надпочечника от адреналных метастазов с помощью индекса интенсивности сигнала с чувствительностью 80% и точностью 89,2% при специфичности 100% [12]. Тем не менее, во многих ситуациях дооперационная верификация злокачественного новообразования надпочечника крайне сложна даже при использовании биопсии.

Целью данной работы явилась оценка реальной сферы синхронной онкологической патологии в ипсилатеральном надпочечнике у пациентов с почечно-клеточным раком. Среди 2084 больных синхронные ипсилатеральные образования надпочечника были обнаружены в 75 (3,6%) наблюдениях. В 59 (2,8%) случаях они являлись доброкачественными аденомами. Метастазы почечно-клеточного рака были идентифицированы только у 12 (0,6%) больных. Также была рассмотрена общая сумма случаев поражения ипсилатерального надпочечника почечно-клеточным раком (12 (0,6%) - метастазы, 8 (0,4%) – прямое распространение опухоли и 7 (0,3%) – инвазия опухоли в адреналную вену), которая составила 27 (1,3%) пациентов.

Таким образом, необходимость в ипсилатеральной адреналэктомии или адреналной резекции в большой современной когорте пациентов возникает крайне редко. При этом большая часть синхронных образований ипсилатеральных надпочечников представляет собой доброкачественные опухоли. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение выполнимости и безопасности адреналных органосохраняющих операций. В данном исследовании резекции надпочечников с опухолью были выполнены у 12 пациентов. Метастазы ПКР были в дальнейшем выявлены у 2 (16,7%) из них.

Выводы. Необходимость в ипсилатеральной адреналэктомии или адреналной резекции среди пациентов, оперированных по поводу почечно-клеточного рака, возникает крайне редко и составляет 1,3%. Большая часть синхронных образований ипсилатеральных надпочечников представляет собой доброкачественные опухоли. Доля синхронных ипсилатеральных метастазов в надпочечник не превышает 0,6%.

Перспективы дальнейших исследований. В дальнейшем планируется изучение выполнимости и безопасности органосохраняющих операций на надпочечнике у пациентов с почечно-клеточный раком.

References

1. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol.* 1969; 101(3): 297-301. PMID: 5765875. doi: 10.1016/s0022-5347(17)62331-0
2. Skinner DG, Vermilion CD, Colvin RB. The surgical management of renal cell carcinoma. *J Urol*. 1972; 107: 705–710. PMID: 5022527. doi: 10.1016/s0022-5347(17)61121-2
3. Siemer S, Lehmann J, Kamradt J, Loch T, Remberger K, Humke U, et al. Adrenal metastases in 1635 patients with renal cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy. *J Urol.* 2004; 171(6 Pt 1): 2155-9. PMID: 15126776. doi: 10.1097/01.ju.0000125340.84492.a7
4. Daza J, Beksac AT, Kannappan M, Chong J, Abaza R, Hemal A, et al. Identifying tumor-related risk factors for simultaneous adrenalectomy in patients with cT1-cT2 kidney cancer during robotic assisted laparoscopic radical nephrectomy. *Minerva Urol Nephrol*. 2021; 73(1): 72-77. PMID: 31166101. doi: 10.23736/S0393-2249.19.03440-4
5. Samuel G, Antoine SG, Pfeifer Z, Carroll AM, Reece B, Lloyd GL. Management of locally advanced renal cell carcinoma. *AME Med J.* 2021; 6: 5. doi: 10.21037/amj-20-79
6. Weight CJ, Kim SP, Lohse CM, Cheville JC, Thompson RH, Boorjian SA, et al. Routine adrenalectomy in patients with locally advanced renal cell cancer does not offer oncologic benefit and places a significant portion of patients at risk for an asynchronous metastasis in a solitary adrenal gland. *Eur Urol.* 2011; 60(3): 458-64. PMID: 21514718. doi: 10.1016/j.eururo.2011.04.022
7. Nason GJ, Walsh LG, Redmond CE, Kelly NP, McGuire BB, Sharma V, et al. Comparative effectiveness of adrenal sparing radical nephrectomy and non-adrenal sparing radical nephrectomy in clear cell renal cell carcinoma: Observational study of survival outcomes. *Can Urol Assoc J*. 2015; 9(9-10): E583-8. PMID: 26425218. PMCID: PMC4581922. doi: 10.5489/cuaj.2842
8. Weight CJ, Mulders PF, Pantuck AJ, Thompson RH. The Role of Adrenalectomy in Renal Cancer. *Eur Urol Focus*. 2016 Feb; 1(3): 251-257. PMID: 28723393. doi: 10.1016/j.euf.2015.09.005
9. Sasaguri K, Takahashi N, Takeuchi M, Carter RE, Leibovich BC, Kawashima A. Differentiation of Benign From Metastatic Adrenal Masses in Patients With Renal Cell Carcinoma on Contrast-Enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2016; 207(5): 1031-1038. PMID: 27556736. doi: 10.2214/AJR.16.16193
10. Tu W, Verma R, Krishna S, McInnes MDF, Flood TA, Schieda N. Can Adrenal Adenomas Be Differentiated From Adrenal Metastases at Single-Phase Contrast-Enhanced CT? *AJR Am J Roentgenol.* 2018; 211(5): 1044-1050. PMID: 30207794. doi: 10.2214/AJR.17.19276
11. Kutikov A, Piotrowski ZJ, Canter DJ, Li T, Chen DY, Viterbo R, et al. Routine adrenalectomy is unnecessary during surgery for large and/or upper pole renal tumors when the adrenal gland is radiographically normal. *J Urol.* 2011;185(4):1198-203. PMID: **21334029**. PMCID: PMC3117661. doi: 10.1016/j.juro.2010.11.090
12. Woo S, Cho JY, Kim SY, Kim SH. Adrenal adenoma and metastasis from clear cell renal cell carcinoma: can they be differentiated using standard MR techniques? *Acta Radiol.* 2014; 55(9): 1120-8. PMID: 24252816. doi: 10.1177/0284185113512301

УДК 616.61-006.6-033.2-089

АНАЛІЗ ІПСИЛАТЕРАЛЬНОЇ АДРЕНАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ХВОРИХ НА НИРКОВО-КЛІТИННИЙ РАК

Баларабе У., Лісова Г. В.

Резюме. *Мета* - аналіз структури патології іпсилатерального надниркика після виконання радикальної нефректомії або резекції нирки у пацієнтів, які страждають нирково-клітинним раком.

Матеріал і методи. Для вивчення структури адреналної патології у вибірці з 2084 пацієнтів, яки лікувалися з приводу нирково-клітинного раку, проведено ретроспективне дослідження патологоанатомічних висновків і історій хвороб 108 пацієнтів, у яких хірургічне лікування включало адреналектомію або резекцію надниркика.

Результати. У 10 (83,3%) з 12 пацієнтів з резекцією надниркика показанням до адреналної хірургії слугували об'ємні утворення даного органу, тоді як у 2 (16,7%) хворих відзначалась інтраопераційна адренальна травма. У цій групі не було ситуацій збереження надниркика при прямому поширенні на нього ниркової пухлини. Серед 98 пацієнтів, які перенесли адреналектомію, основними показаннями до видалення надниркика були його об'ємні утворення в 65 (66,3%) випадках, безпосереднє поширення пухлини на іпсілатеральний надниркик мало місце в 8 (8,2%) спостереженнях.

В 7 (7,1%) ситуаціях пухлинний тромб проникав через просвіт ниркової або нижньої порожнистої вени в просвіт адренального вени. У 16 (16,7%) хворих адреналектомія виконувалась через масивну травму надниркика при видаленні масивних ниркових пухлин, що локалізувалися у верхньому полюсі нирки. Серед усіх 75 пацієнтів з об'ємними іпсилатеральними утвореннями надниркиків метастази

нирково-клітинного раку виявлено в 12 (16%) спостереженнях. У 59 (78,7%) випадках були виявлені доброякісні адренальні аденоми, в 2 (2,7%) спостереженнях - мієлоліпоми, в 1 (1,3%) - гіперплазія надниркових, в 1 (1,3%) - феохромоцитома.

Частка синхронної злоякісної патології іпсилатерального надниркового у пацієнтів, які страждали нирково-клітинним раком і мали показання до адреналектомії, дорівнювала 25% (27 з 108 спостережень). По відношенню до всіх 2084 оперованих пацієнтів цей показник не перевищував 1,3%. У групі органозберігаючої хірургії він був значно нижче - 0,2% (2 з 968 хворих), тоді як в групі радикальної або циторедуктивної нефректомії досягав 2,2% (25 з 1116 випадків).

Була вивчена загальна сума випадків ураження іпсилатерального надниркового нирково-клітинним раком: 12 (0,6%) - метастази, 8 (0,4%) - пряме поширення пухлини і 7 (0,3%) - інвазія пухлини в адреналного вену, яка була визначена 27 (1,3%) пацієнтів.

Висновки. Необхідність в іпсилатеральній адреналектомії або адренальній резекції у великій сучасній когорті пацієнтів виникає дуже рідко. При цьому суттєва частина синхронних утворень іпсилатеральних надниркових є доброякісними пухлинами.

Ключові слова: нирково-клітинний рак, адренальні метастази, адреналектомія, адренальна резекція.

UDC 616.61-006.6-033.2-089

Analysis of Ipsilateral Adrenal Pathology in Patients with Renal Cell Cancer

Balarabe U., Lisova G. V.

Abstract. *The purpose of the study* was the analysis of the structure of the pathology of the ipsilateral adrenal gland after radical nephrectomy or partial nephrectomy in patients with renal cell cancer.

Materials and methods. To study the structure of adrenal pathology in a sample of 2,084 patients who were treated for renal cell cancer, a retrospective study of the pathological findings and case reports of 108 patients, in whom surgical treatment included adrenalectomy or adrenal resection, was performed.

Results and discussion. In 10 (83.3%) of 12 patients with adrenal gland resection, mass lesions of this organ served as an indication for adrenal surgery, while in 2 (16.7%) patients intraoperative adrenal trauma was noted. In this group, there were no situations of preservation of the adrenal gland with a direct generalization of the renal tumor to it. Among 98 patients who underwent adrenalectomy, the main indications for removal of the adrenal gland were its mass lesions in 65 (66.3%) cases, while direct tumor generalization to the ipsilateral adrenal gland took place in 8 (8.2%) cases.

In other 7 (7.1%) situations, a tumor thrombus penetrated through the lumen of the renal or inferior vena cava into the lumen of the adrenal vein. In 16 (16.7%) patients, adrenalectomy was performed due to massive trauma to the adrenal gland during the removal of massive renal tumors localized in the upper pole of the kidney. Among all 75 patients with mass ipsilateral lesions of the adrenal glands, metastases of renal cell cancer were detected in 12 (16%) cases. In 59 (78.7%) cases benign adrenal adenomas were found, in 2 (2.7%) cases – myelolipomas, in 1 (1.3%) – adrenal hyperplasia, in another 1 (1.3%) – pheochromocytoma.

The proportion of synchronous malignant pathology of the ipsilateral adrenal gland in patients with renal cell cancer and with indications for adrenalectomy was 25% (27 out of 108 observations). In relation to all 2,084 operated patients, this indicator did not exceed 1.3%. In the group of organ-preserving surgery, it was significantly lower – 0.2% (2 out of 968 patients), while in the group of radical or cytoreductive nephrectomy it reached 2.2% (25 out of 1116 cases).

The total amount of cases of the ipsilateral adrenal gland lesions with renal cell cancer was also studied: 12 (0.6%) – metastases, 8 (0.4%) – direct tumor generalization and 7 (0.3%) – tumor invasion into the adrenal vein, which was determined in 27 (1.3%) patients.

Conclusion. The need for ipsilateral adrenalectomy or adrenal resection is extremely rare in the large modern cohort of patients. At the same time, a significant part of the synchronous formations of the ipsilateral adrenal glands is benign tumors. In this regard, further study of the feasibility and safety of adrenal organ-preserving surgeries is necessary.

Keywords: renal cell cancer, adrenal metastases, adrenalectomy, adrenal resection.

ORCID and contributionship:
Umar M. Balarabe: 0000-0002-2554-8182 [A,B,C,F]
Ganna V. Lisova [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
Umar M. Balarabe
Kharkiv National Medical University
Department of Urology, Nephrology and Andrology
4, Nauki Ave, Kharkiv 61022, Ukraine
tel: +380959014054, e-mail: urology.kharkiv@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/jmbs06.04.077
УДК 616.895.1-616.895.6
Белов О. О.

ДЕЯКІ ПРЕДИКТОРИ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ У КОНТЕКСТІ КЛІНІЧНОГО ПАТОМОРФОЗУ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Мета. Розглянути особливості клінічної симптоматики ініціального етапу депресивних розладів у порівняльному аспекті в контексті клінічного патоморфозу.

Об'єкт та методи. Аналізу медичної документації 236 пацієнтів та клінічного обстеження 245 пацієнтів з депресивними розладами.

Результати. Встановлено переважання у клінічній картині сучасних депресивних розладів зниженого настрою (загалом у 91,4% пацієнтів, у 91,6% чоловіків і 91,3% жінок, p>0,05), диссомній (відповідно 93,1%, 92,5% і 93,5%, p>0,05), тривоги, страху (відповідно 84,5%, 78,5%, 89,1%, p<0,01), астенії (відповідно 82,4%, 77,6% і 86,2%, p>0,05), соматовегетативної симптоматики (відповідно 82,9%, 77,6% і 87,0%, p<0,01), апатії (відповідно 78,8%, 69,2% і 86,2%, p<0,01) та ідей самопринижения і самозвинувачення (відповідно 69,8%, 72,9% і 67,4%, p<0,01), і відносно незначну поширеність обсесивної симптоматики (відповідно 55,1%, 54,2% і 55,8%, p<0,05), емоційної лабільності (відповідно 51,0%, 54,2% і 48,6%, p<0,01) та когнітивних порушень (відповідно 45,3%, 43,9% і 46,4%, p<0,05) з переважанням у чоловіків емоційної лабільності та ідей самопринижения і самозвинувачення, а у жінок – проявів тривоги, страху, апатії, когнітивних порушень, обсесивної та соматовегетативної симптоматики, що дає підстави вважати основними предикторами депресивного розладу на ініціальному етапі знижений настрій, диссомнії, прояви тривоги, страху, астенізації та соматовегетативної симптоматики. Клінічний патоморфоз ініціального етапу депресивних розладів полягає у значущому зменшенні у клінічній картині проявів зниженого настрою, ідей самопринижения і самозвинувачення, емоційної лабільності та когнітивних порушень, і збільшенню проявів тривоги, страху, астенізації, апатії, обсесивної симптоматики, диссомній, соматовегетативної симптоматики і суїцидальних думок, при суттєво більшій гендерній диференціації клінічної симптоматики депресій.

Висновки. Виявлені закономірності вкладаються в загальну тенденцію до поліморфності і клінічної недиференційованості сучасних депресивних розладів, значної ураженості пацієнтів розладами сну, астенічною, апатичною та соматовегетативною симптоматикою, що вимагає перегляду діагностичних стратегій та індивідуалізації діагностики. Виявлені закономірності можуть використовуватися для ранньої діагностики депресивних розладів і профілактики депресій.

Ключові слова: депресивні розлади, патоморфоз, клінічна симптоматика

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри медичної психології та психіатрії з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова і є фрагментом комплексної теми «Психічна дезадаптація (клінічна феноменологія, механізми формування, комплексна корекція», № держ. реєстрації 0115U004000.

Вступ. Депресивні розлади є однією з найбільш актуальних і масштабних медичних і соціальних проблем сучасності. Пожиттєва поширеність різних форм депресій складає від 5% до 17%, щорічна ймовірність розвитку депресії становить 7%, а теоретичний ризик розвитку депресивного розладу протягом життя може сягати 30% [1, 2]. Великий депресивний розлад вважається третьою за масштабами економічних втрат нозологією, а до 2030 року, за експертними оцінками, вийде на перше місце; при цьому вже сьогодні лікування депресії є основним джерелом медичних витрат у розвинених країнах [3-5]. Тривалість нелікованого епізоду важкої депресії може становити від 6 до 12 місяців, а частота рецидивування складає після першого епізоду депресії 50%, після другого – 70%, і після третього – 90% [1, 6].

Одним з найбільш важливих аспектів, пов'язаних із вивченням депресивних розладів, є дослідження сучасного патоморфозу депресій. Патоморфоз депресивних розладів поширюється на гендерні, вікові та соціальні характеристики пацієнтів, а також на клінічні прояви захворювання, ускладнюючи ранню діагностику і профілактику депресій; важливо також зауважити, що патоморфоз може бути одним із факторів терапевтичної резистентності депресивних розладів [7, 8].

Дослідження особливостей сучасної клінічної феноменології депресивних розладів на ініціальному етапі має важливе значення для розуміння закономірностей та динаміки клінічного патоморфозу депресій, а результати таких досліджень можуть бути покладені в основу розробки сучасних

методів прогнозування, лікування та профілактики депресивних розладів [9, 10]. Особливо цінними є результати аналізу предикторів первинного епізоду депресивного розладу, оскільки це дає можливість передбачати виникнення захворювання і спрямовувати зусилля на його первинну профілактику; при цьому сьогодні відчувається брак таких досліджень і недостатність інформації щодо преморбідної та ініціальної симптоматики депресій, асоційованої з високим ризиком розвитку афективної патології [11].

Метою дослідження було вивчення клініко-психопатологічної феноменології ініціального етапу депресивних розладів у контексті клінічного патоморфозу.

Матеріал та методи дослідження. Було проаналізовано особливості клінічного дебюту депресивних розладів шляхом аналізу медичної документації (історій хвороби, амбулаторних карт, епікризів, виписок) 236 пацієнтів (115 чоловіків і 121 жінки), які зверталися по медичну допомогу до Вінницької обласної психоневрологічної лікарні ім. акад. О.І. Ющенка та Вінницької обласної психіатричної лікарні № 2 у період 1971-1995 років з приводу депресивного розладу (коди за МКХ-9 296.1, 296.3). Ці пацієнти склали групу А. Середній вік їх склав 37,5±12,2 років (чоловіків 38,3±13,1 років, жінок 36,8±11,2 років), середня тривалість захворювання – 7,5±4,6 років (чоловіків 7,7±5,0 років, жінок 7,3±4,1 років).

Також з дотриманням принципів біомедичної етики у відповідності до Хельсінкської декларації, на підставі інформованої згоди, за умов збереження анонімності пацієнтів, було клінічно обстежено 245 хворих на депресивні розлади (107 чоловіків і 138 жінок), які зверталися за психіатричною допомогою до Вінницької обласної психоневрологічної лікарні ім. акад. О.І. Ющенка та за консультативно-лікувальною допомогою на кафедру медичної психології та психіатрії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова протягом 2015-2019 років. Критерієм включення до дослідження було встановлення діагнозу депресивного розладу відповідно до критеріїв МКХ-10 (коди F 31.3, F 31.4, F 32.0, F 32.1, F 32.2, F 33.0, F 33.1, F 33.2). Середній вік обстежених хворих склав 33,6±11,2 років, чоловіків 34,2±11,1 років, жінок 33,2±11,4 років. Ці пацієнти склали групу В. Середня тривалість захворювання на момент обстеження склала 5,0±5,6 років, чоловіків 5,7±5,8 років, жінок 4,5±5,4 роки.

Статистичний аналіз розбіжностей проводився за допомогою точного критерію Фішера. Прийнятним вважався рівень статистичної значущості розбіжностей $p<0,05$.

Результати дослідження. У структурі ініціальної симптоматики депресивних розладів на сучасному етапі провідне місце належить власне афективній симптоматиці та проявам диссомній (**табл. 1, 2**).

Таблиця 1 – Симптоматика ініціального етапу депресивних розладів у пацієнтів, які зверталися за психіатричною допомогою у період 2015-2019 років

Симптом	чоловіки		жінки		разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Знижений настрій	98	91,6	126	91,3	224	91,4
Почуття тривоги, страху	84	78,5	123	89,1	207	84,5
Емоційна лабільність	58	54,2	67	48,6	125	51,0
Швидка втомлюваність	83	77,6	119	86,2	202	82,4
Апатія	74	69,2	119	86,2	193	78,8
Когнітивні порушення	47	43,9	64	46,4	111	45,3
Нав'язливі думки	58	54,2	77	55,8	135	55,1
Диссомнії	99	92,5	129	93,5	228	93,1
Ідеї самоприниження і самозвинувачення	78	72,9	93	67,4	171	69,8
Соматовегетативна симптоматика	83	77,6	120	87,0	203	82,9
Суїцидальні думки	83	77,6	96	69,6	179	73,1

Таблиця 2 – Рівень статистичної значущості розбіжностей (p) при порівнянні різних груп обстежених пацієнтів

Симптоми	Порівняння чоловіків і жінок		Порівняння групи А з групою В		
	Група А	Група В	чоловіки	жінки	разом
Знижений настрій	0,738	0,563	0,007	0,003	0,000
Почуття тривоги, страху	0,005	0,018	0,331	0,000	0,003
Емоційна лабільність	0,005	0,227	0,000	0,003	0,000
Швидка втомлюваність	0,132	0,055	0,180	0,000	0,000
Апатія	0,002	0,001	0,000	0,000	0,000
Когнітивні порушення	0,025	0,400	0,000	0,118	0,000
Нав'язливі думки	0,019	0,453	0,519	0,010	0,056
Диссомнії	0,312	0,481	0,031	0,001	0,000
Ідеї самоприниження і самозвинувачення	0,000	0,215	0,002	0,213	0,004
Соматовегетативна симптоматика	0,002	0,039	0,000	0,000	0,000
Суїцидальні думки	0,190	0,104	0,016	0,025	0,002

Так, більш ніж у 90% пацієнтів першими симптомами депресії були знижений настрій та порушення сну, вельми поширеними (80-90%) виявилися також прояви тривоги, страху, астенізації та соматовегетативної симптоматики, дещо рідше виявлялися апатія, ідеї самоприниження і самозвинувачення, а найрідшими проявами первинного депресивного епізоду були обсесивна симптоматика, емоційна лабільність та когнітивні порушення (зниження концентрації уваги, пам'яті, утруднене мислення). Гендерні відмінності полягають у значуще ($p<0,05$) більшій поширеності серед жінок проявів тривоги, страху, апатії, когнітивних порушень, обсесивної та соматовегетативної симптоматики, а у чоловіків – емоційної лабільності та ідей самоприниження і самозвинувачення.

Порівняння особливостей ініціальної симптоматики депресивних розладів у минулому дозволило виявити деякі напрямки сучасного патоморфозу депресій (**табл. 2, 3**).

Таблиця 3 – Симптоматика ініціального етапу депресивних розладів у пацієнтів, які зверталися за психіатричною допомогою у період 1971-1995 років

Симптом	чоловіки		жінки		разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Знижений настрій	114	99,1	120	99,2	234	99,2
Почуття тривоги, страху	94	81,7	80	66,1	174	73,7
Емоційна лабільність	94	81,7	80	66,1	174	73,7
Швидка втомлюваність	82	71,3	77	63,6	159	67,4
Апатія	11	9,6	30	24,8	41	17,4
Когнітивні порушення	78	67,8	66	54,5	144	61,0
Нав'язливі думки	63	54,8	49	40,5	112	47,5
Диссомнії	96	83,5	97	80,2	193	81,8
Ідеї самоприниження і самозвинувачення	102	88,7	88	72,7	190	80,5
Соматовегетативна симптоматика	62	53,9	41	33,9	103	43,6
Суїцидальні думки	73	63,5	69	57,0	142	60,2

У пацієнтів, які зверталися по психіатричну допомогу у 1971-1995 майже у всіх випадках мав місце знижений настрій, який був основним симптомом ініціального етапу депресії; це значуще ($p<0,01$) більше, ніж у сучасних пацієнтів. У пацієнтів групи А більшою також виявилася поширеність ідей самоприниження і самозвинувачення, емоційної лабільності та когнітивних порушень. Натомість, у сучасних пацієнтів більшою виявилася поширеність проявів тривоги, страху, астенізації, апатії, обсесивної симптоматики, диссомній, соматовегетативної симптоматики і суїцидальних думок. У групі А значущі гендерні відмінності виявлені лише для почуття тривоги і страху та соматовегетативної симптоматики, які були більшою мірою виражені у чоловіків.

Обговорення отриманих результатів. Виявлені особливості ініціальної симптоматики дозволяють говорити про наявність клінічного патоморфозу ініціального етапу депресивних розладів, основними тенденціями якого є зменшення питомої ваги «класичних» депресивних симптомів, насамперед, зниженого настрою і пов'язаних з цим ідей самоприниження і самозвинувачення, а також емоційної лабільності і когнітивних порушень при збільшенні поширеності тривожної, астенічної, апатичної, обсесивної, диссомнічної та соматовегетативної симптоматики. Це узгоджується з даними сучасних досліджень, які засвідчують тенденцію до розмивання клінічної картини афективних розладів, стирання класичних форм захворювань і тяжіння сучасних депресій до поліморфної симптоматики [12-15]. Спектр і поширеність клінічної симптоматики, виявлені у сучасних пацієнтів на ініціальному етапі, підтверджують дані інших авторів щодо значної поширеності диссомнічних проявів, що виявляються майже в усіх пацієнтів з депресією, а також щодо значної ролі у клінічній феноменології первинних проявів депресії астенічної, апатичної та соматовегетативної симптоматики [16, 17]. У деяких дослідженнях навіть обґрунтовується необхідність включення диссомнічної та соматовегетативної симптоматики (насамперед, поширеного болю, головного болю та кардіальної симптоматики) до ключових симптомів депресивного розладу у зв'язку зі збільшенням їх ролі у комплексній клінічній картині депресії [18, 19]. Водночас, у даному дослідженні були виявлені й певні відмінності у поширеності окремих симптомів, що можуть бути пояснені гетерогенністю вибірки, що включала як монополярні, так і біполярні депресії. Слід також мати на увазі, що ряд авторів акцентують увагу на неоднорідності сучасної клінічної категорії «депресія» і пропонують зосередитися на пошуку інструментів персоналізації профілю депресивної симптоматики з урахуванням індивідуально-психологічних, патоперсонологічних та нейрокогнітивних характеристик, а також психіатричної і соматичної коморбідності [20, 21]. Результати даного дослідження доповнюють наявні дані щодо тенденцій клінічного патоморфозу ініціального етапу депресивних розладів, що слід враховувати при розробці діагностичних підходів щодо депресивних розладів на сучасному етапі.

Висновки. Сучасні депресивні розлади піддані клінічному патоморфозу, що проявляється вже на ініціальному етапі захворювання. Клінічна картина ініціального етапу депресивних розладів

на сучасному етапі характеризується поєднанням афективної, диссомнічної та соматовегетативної симптоматики, при цьому у чоловіків спостерігається переважання у чоловіків емоційної лабільності та ідей самопринижения і самозвинувачення, а у жінок – проявів тривоги, страху, апатії, когнітивних порушень, обсесивної та соматовегетативної симптоматики. Основними предикторами депресивного розладу на ініціальному етапі є знижений настрій, диссомнії, прояви тривоги, страху, астенізації та соматовегетативної симптоматики. Ключовими тенденціями клінічного патоморфозу депресивних розладів на ініціальному етапі є зменшення виразності власне депресивної симптоматики, афективної лабільності та когнітивних порушень, та збільшення проявів тривоги і страху, на тлі посилення у клінічній картині проявів апатії, астенізації, обсесивних проявів, диссомній, соматовегетативної симптоматики і суїцидальних думок, із загальною тенденцією до посилення гендерної диференціації клінічної симптоматики депресивних розладів. Виявлені закономірності можуть використовуватися для ранньої діагностики депресивних розладів.

Перспективи подальших досліджень пов'язані із розробкою сучасних методів ранньої діагностики депресивних розладів, а також у пошуку шляхів профілактики депресій.

References

1. Global Burden of Disease Study C Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015; 386: 743-800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4
2. Park LT, Zarate CAJr. Depression in the Primary Care Setting. Reply. *N Engl J Med.* 2019; 380(23): 2279-80. doi: 10.1056 / NEJMc1903259
3. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet.* 2018; 392: 2299-2312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2
4. Murray CJ. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018; 392: 1789-1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
5. Hockenberry JM, Joski P, Yarbrough C, Druss BG. Trends in treatment and spending for patients receiving outpatient treatment of depression in the United States, 1998-2015. *JAMA Psychiatry.* 2019; 76: 810-17. PMid: 31017627. PMCid: PMC6487900. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.0633
6. Bains N, Abdijadid S. Major Depressive Disorder. In: StatPearls. Treasure Island (FL). P. StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559078/ (date of the application: 01.07.2021).
7. Skrypnikov AM, Herasimenko LO, Gryn KV. Vikovyj patomorfoz recurrentnyh depresyvnyh rozladiv [Age pathomorphosis of recurrent depressive disorders]. *Svit mediciny i biologii*. 2016; 4(58): 64-66. [Ukrainian]. doi: 10.1111/dmcn.13242
8. Rakhman LV, Markova MV. Clinical and therapeutic levels of pathomorphosis of treatment-resistant depression. *Med Psychol*. 2014; 1: 36-40.
9. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence*. 2012; 6: 369-88. PMid: 22654508. PMCid: PMC3363299. doi: 10.2147/PPA.S29716
10. Markova M, Rezunenko O, Kozhyna H. Contents and efficiency measures of psychoeducation in rehabilitation system of patients with bipolar affective disorder. *Journal of Education, Health and Sport Sciences*. 2017; 7: 711-5. doi: 10.15587/2519-4798.2017.108070
11. Peters AT, Shankman SA, Deckersbach T, West AE. Predictors of first-episode unipolar major depression in individuals with and without sub-threshold depressive symptoms: A prospective, population-based study. *Psychiatry Res*. 2015; 230(2): 150-6. PMid: 26343831. PMCid: PMC4692357. doi: 10.1016/j.psychres.2015.08.030
12. Onchev G. Changes in Psychopathology and Mental Health Resilience. *Front Psychiatry*. 2021; 12: 676492. PMid: 34093285. PMCid: PMC8173063. doi: 10.3389/fpsyt.2021.676492
13. Wu AFW, Ooi J, Wong PWC., Catmur C, Lau JYF. Evidence of pathological social withdrawal in non-Asian countries: a global health problem. *Lancet Psychiatry*. 2019; 6: 195-6. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30428-0
14. Hinshaw SP, Scheffler RM. *The ADHD Explosion: Myths, Medication, Money, and Today's Push for Performance*. NY: Oxford University Press; 2014.
15. Røtgaard EM, Jensen K, Vergnes JN, Soulières I, Mottron L. Temporal changes in effect sizes of studies comparing individuals with and without autism: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2019; 76: 1124-32. PMid: 31433441. PMCid: PMC6704749. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1956
16. Mysula YI. Osoblyvosti klinichnoj fenomenologii pervynnogo epizodu bipolarnogo afektivnogo rozladu [Features of clinical phenomenology of primary episode of bipolar affective disorder]. *Archive of Psychiatry*. 2019; 25(1): 11-14. doi: 10.37822/2410-7484.2019.25.3.142-146

17. Mysula YI, Venger OP. Osoblyvosti dissomnij pry pervynnomu epizodi bipolarnogo afektivnogo rozladu [Features of dyssomny in primary episode of bipolar affective disorder]. *Bulletin of National Pirogov Memorial Medical University*. 2019; 23(3): 393-6. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(3)-09
18. Fried EI, Epskamp S, Nesse RM et al. What are “good” depression symptoms? Comparing the centrality of DSM and non-DSM symptoms of depression in a network analysis. *J Affect Disord*. 2016; 189: 314□320. PMid: 26458184. doi: 10.1016/j.jad.2015.09.005
19. Haroz EE, Ritchey M, Bass JK, Kohrt BA, Augustinavicius J, Michalopoulos L, et al. How is depression experienced around the world? A systematic review of qualitative literature. *Soc Sci Med*. 2017; 183: 151□162. PMid: 28069271. PMCid: PMC5488686. doi: 10.1016/j.socscimed.2016.12.030
20. Maj M, Stein DJ, Parker G, immerman M, Fava GA, De Hert M, et al. The clinical characterization of the adult patient with depression aimed at personalization of management. *World Psychiatry*. 2020; 19(3): 269-293. PMid: 32931110. PMCid: PMC7491646. doi: 10.1002/wps.20771
21. Drożdżowicz A. Increasing the Role of Phenomenology in Psychiatric Diagnosis-The Clinical Staging Approach. *J Med Philos*. 2020; 45(6): 683-702. PMid: 33094808. PMCid: PMC7703742. doi: 10.1093/jmp/jhaa022

УДК 616.895.1-616.895.6

НЕКОТОРЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В КОНТЕКСТЕ КЛИНИЧЕСКОГО ПАТОМОРФОЗА

Белов А. А.

Резюме. *Цель.* Рассмотреть особенности клинической симптоматики инициального этапа депрессивных расстройств в сравнительном аспекте в контексте клинического патоморфоза.

Объект и методы. Анализ медицинской документации 236 пациентов и клинического обследования 245 пациентов с депрессивными расстройствами.

Результаты. Установлено преобладание в клинической картине современных депрессивных расстройств сниженного настроения (всего у 91,4% пациентов, у 91,6% мужчин и у 91,3% женщин, p>0,05), диссомний (соответственно 93,1%, 92,5% и 93,5%, p<0,05), тревоги, страха (соответственно 84,5%, 78,5%, 89,1%, p<0,01), астении (соответственно 82,4%, 77,6% и 86,2%, p<0,05), соматовегетативной симптоматики (соответственно 82,9%, 77,6% и 87,0%, p<0,01), апатии (соответственно 78,8%, 69,2% и 86,2%, p<0,01) и идей самоуничижения и самообвинения (соответственно 69,8%, 72,9% и 67,4%, p<0,01), и относительно незначительной распространенности обсессивной симптоматики (соответственно 55,1% , 54,2% и 55,8%, p<0,05), эмоциональной лабильности (соответственно 51,0%, 54,2% и 48,6%, p<0,01) и когнитивных нарушений (соответственно 45,3%, 43,9% и 46,4%, p<0,05) с преобладанием у мужчин эмоциональной лабильности и идей самоуничижения и самообвинения, а у женщин – проявлений тревоги, страха, апатии, когнитивных нарушений, обсессивной и соматовегетативной симптоматики, что дает основания считать основными предикторами депрессивного расстройства на инициальном этапе сниженное настроение, диссомнии, проявления тревоги, страха, астенизации и соматовегетативной симптоматики. Клинический патоморфоз инициального этапа депрессивных расстройств заключается в значимом уменьшении в клинической картине проявлений сниженного настроения, идей самоуничижения и самообвинения, эмоциональной лабильности и когнитивных нарушений, и увеличению проявлений тревоги, страха, астенизации, апатии, обсессивной симптоматики и диссомний, соматовегетативной симптоматики и суицидальных мыслей, при существенно большей гендерной дифференциации клинической симптоматики депрессий.

Выводы. Выявленные закономерности укладываются в общую тенденцию к полиморфности и клинической недифференцированности современных депрессивных расстройств, значительной распространенности у пациентов расстройств сна, астенической, апатической и соматовегетативной симптоматики, что требует пересмотра диагностических стратегий и индивидуализации диагностики депрессий. Выявленные закономерности могут использоваться для ранней диагностики депрессивных расстройств и профилактики депрессий.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, патоморфоз, клиническая симптоматика.

UDC 616.895.1-616.895.6

Some Predictors of Depressive Disorders in the Context of Clinical Patomorphosis

Belov O. O.

Abstract. *The purpose of the study* was to study the clinical and psychopathological phenomenology of the initial stage of depressive disorders in the context of clinical pathomorphosis.

Materials and methods. Features of clinical symptoms of the initial stage of depressive disorders in the comparative aspect in the context of clinical pathomorphosis based on the analysis of medical records of 236

patients who were treated for depressive disorders in 1971-1995 (ICD-9 codes 296.1, 296.3) and clinical examination of 245 patients with depressive disorders in 2015-2019 (ICD-10 codes F 31.3, F 31.4, F 32.0, F 32.1, F 32.2, F 33.0, F 33.1, F 33.2) are considered.

Results and discussion. It was established that there is a predominance in the clinical picture of modern depressive disorders of low mood (in general in 91.4% of patients, 91.6% of men and 91.3% of women, $p>0.05$), dyssomnia (93.1%, 92.5% and 93.5%, respectively, $p>0.05$), anxiety, fear (84.5%, 78.5%, 89.1%, respectively, $p<0.01$), asthenia (82.4%, 77.6% and 86.2%, respectively, $p>0.05$), somatic vegetative symptoms (82.9%, 77.6% and 87.0%, respectively, $p<0.01$), apathy (78.8%, 69.2% and 86.2%, respectively, $p<0.01$) and ideas of self-humiliation and self-blame (69.8%, 72.9% and 67.4%, respectively, $p<0.01$), and the relatively low prevalence of obsessive symptoms (55.1%, 54.2% and 55.8%, respectively, $p<0.05$), emotional lability (51.0%, 54.2% and 48.6%, respectively, $p<0.01$) and cognitive impairment (45.3%, 43.9% and 46.4%, respectively, $p<0.05$) with a predominance of emotional lability and ideas of self-humiliation and self-blame in men, and manifestations of anxiety, fear, apathy, cognitive impairment, obsessive and somatic vegetative symptoms in women, which gives grounds to consider that the main predictors of depressive disorder at the initial stage of low mood are dyssomnia, anxiety fear, asthenia and somatic vegetative symptoms. The revealed features suggest the presence of a clinical pathomorphosis of depressive disorders. The clinical pathomorphosis of the initial stage of depressive disorders is in a significant reduction in the clinical picture of low mood, ideas of self-abasement and self-blame, emotional lability and cognitive impairment, and an increase in anxiety, fear, asthenia, apathy, obsessive symptoms and obsessive-compulsive symptoms, with significantly greater gender differentiation of clinical symptoms of depression.

Conclusion. The identified patterns are embedded in the general trend towards polymorphism and clinical undifferentiation of modern depressive disorders, significant involvement of patients with sleep disorders, asthenic, apathetic and somatic vegetative symptoms, which requires revision of diagnostic strategies and individualization of diagnosis. The identified patterns can be used for early diagnosis of depressive disorders and prevention of depression.

Keywords: depressive disorders, pathomorphosis, clinical symptoms.

ORCID and contributionship:

Oleksandr O. Belov: 0000-0002-0156-0777 [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. Belov

National Pirogov Memorial Medical University

Medical Psychology and Psychiatry with a course of postgraduate education Department

56, Pirogov St., Vinnytsia 21000, Ukraine

tel: +380678636827, e-mail: oleksbelov@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/jmbs06.04.083
УДК 616.12-008.331.1:616.72-002.77:616.124.2]-07
Данюк І. О., Риндіна Н. Г.

ІМУННО-ЗАПАЛЬНІ ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ В ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Запорізький державний медичний університет, Україна

Метою роботи стало визначення діагностичної цінності показників перекисного окиснення ліпідів, ендотеліальної функції та системної запальної відповіді щодо виявлення діастолічної дисфункції лівого шлуночка та діагностики випоту в порожнину перикарда у хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією.

Об'єкт та методи. Досліджено 93 пацієнта з ревматоїдним артритом в поєднанні з артеріальною гіпертензією II стадії. Хворим проводили ультразвукове дослідження серця, в крові оцінювали стан перекисного окиснення ліпідів, концентрацію прозапальних цитокінів, показники ендотеліальної функції.

Результати та висновки. Після проведення Ехо-КС у 79 хворих було встановлено ознаки порушення діастолічної функції лівого шлуночка (перша підгрупа), а у 14 пацієнтів ознак діастолічної дисфункції лівого шлуночка не встановлено (друга підгрупа). Встановлено достовірне збільшення концентрації асиметричного диметиларгініну (АДМА) на 16,3%, інтерлейкіну-1β (ІЛ-1β) на 35,3%, інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) на 24,3%, співвідношення ІЛ-1β / ІЛ-10 на 62,0%, С-реактивного білку на 52,6% та достовірне зменшення сумарних метаболітів оксиду азоту на 36,9% в підгрупі хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією і ознаками діастолічної дисфункції лівого шлуночка порівняно зі хворими без неї. Виявлено, що медіани показників ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів, шифових основ та малонового альдегіду у хворих з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка були достовірно більшими на 24,4%, 25,2%, 20,4%, 17,6% та 21,4% порівняно з відповідними показниками у хворих без ознак діастолічної дисфункції (p <0,01). Медіани показників вітаміну А, вітаміну Е та каталази у хворих з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка були достовірно меншими на 18,2%, 27,4% та 13,4% порівняно з відповідними показниками хворих з нормальною діастолічною функцією лівого шлуночка (p <0,01). Найбільшу предикторну цінність щодо виявлення діастолічної дисфункції лівого шлуночка становили показники ІЛ-1β AUC 0,882, чутливість 72,15% та специфічність 100%, 95% ДІ [0,798-0,939] при оптимальній точці розподілу >9,67 пг/мл та АДМА AUC 0,879 чутливість 75,95% та специфічність 100%, 95% ДІ [0,795 - 0,937] при оптимальній точці розподілу >0,715 μмоль/л. У 17 (18,28%) хворих першої підгрупи виявлено випіт в порожнині перикарду. Найбільш висока предикторна цінність щодо виявлення випоту в порожнині перикарда виявлено у АДМА AUC 0,913, 95% ДІ AUC [0,836-0,961] при оптимальній точці розподілу >0,841 μмоль/л, чутливість 94,12% і специфічність 85,53%.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, артеріальна гіпертензія, діастолічна дисфункція лівого шлуночка.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках НДР «Метаболічна терапія дисфункції міокарда та корекція судинної ендотеліальної функції у хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією», № держ. реєстрації 0115U001772.

Вступ. Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень і смерті при ревматоїдному артриті (РА) на 50% вище, ніж у загальній популяції [1]. У хворих на РА артеріальна гіпертензія (АГ) асоціюється з несприятливим прогнозом, і більш раннім розвитком серцево-судинних ускладнень [1]. За даними міжнародного дослідження COMORA, АГ є одним з найбільш поширених коморбідних захворювань у хворих на РА [2]. Розвитку серцево-судинних ускладнень при РА сприяє хронічне системне запалення, високий рівень прозапальних цитокінів та продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [3, 4, 5]. Вільні радикали грають роль вторинних месенджерів при активації ряду внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, руйнують мембрани клітин, сприяють модифікації білків та ДНК, порушують електролітний обмін шляхом ПОЛ, що призводить до ремоделювання міокарда, порушення процесів релаксації та розвитку діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ДД ЛШ) [6, 7]. Тривалий запальний процес призводить також до розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД) та зниженню активності антиоксидантної системи. ЕД підсилює ішемію і призводить до ще більшого утворення перекисних радикалів [8, 9]. При проведенні

метааналізу 25 досліджень, в яких були включені 5 836 пацієнта з РА, було доведено що РА є незалежним чинником розвитку ДД [10]. ДД є важливим предиктором хронічної серцевої недостатності, може тривалий час протікати безсимптомно, тому у хворих на РА в поєднанні з АГ доцільно виявляти ДД якомога раніше для своєчасного проведення заходів, здатних уповільнити прогресування хронічної серцевої недостатності [7, 11].

Мета дослідження. Визначити діагностичну цінність показників ПОЛ, ендотеліальної функції та системної запальної відповіді щодо виявлення діастолічної ДД ЛШ та щодо діагностики випоту в порожнину перикарда у хворих на РА в поєднанні з АГ.

Матеріал та методи дослідження. Набір пацієнтів проводився на базі відділення ревматології КНП «Міська лікарня № 10» ЗОР, м. Запоріжжя. Було досліджено 93 пацієнта з РА в поєднанні з АГ II стадії (середній вік 56 [51; 61] років). З них 15 (16,13%) чоловіків та 78 (83,87%) жінок. З АГ 1 ступеня досліджено 63 пацієнта, з АГ 2 ступеня 30 пацієнтів.

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.

Активність РА за шкалою DAS28 – 4,64 [4,24; 4,88] балів відповідала середній активності процесу. Усім пацієнтам проводили ехокардіографічне дослідження на апараті Ultima PRO 30 (Україна) у М- та В- режимах ехолокації з парастернальної та апікальної позиції датчиком 2,5 MHz за загальноприйнятими методиками. Стан процесів ПОЛ оцінювали на підставі первинних та вторинних продуктів: ізольованих подвійних зв'язків, шифових основ, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів та малонового альдегіду. З метою оцінки антиоксидантної системи визначали рівень вітамінів А, Е та каталази. З метою оцінки ендотеліальної функції судин визначали концентрацію асиметричного диметиларгініну (АДМА) в сироватці крові за допомогою імуноферментного методу з використанням набору реагентів «ADMA Xpress ELISA Kit» ЗАТ «БиоХимМак» (Росія) та рівень кінцевих стабільних метаболітів оксиду азоту (NO_x) в крові в реакції з реактивом Гріса. Проводили дослідження концентрації інтерлейкіну-1 бета (ІЛ-1β), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) та С-реактивного білку (СРБ) в сироватці за допомогою імуноферментного методу з використанням наборів реагентів «ИНТЕРЛЕЙКИН -1 бета-ИФА-БЕСТ», «ИНТЕРЛЕЙКИН-10-ИФА-БЕСТ» та «СРБ-ИФА-БЕСТ» АТ «Вектор-бест» (Росія).

Критерії включення в дослідження: наявність інформованої згоди на участь у дослідженні, наявність встановленого діагнозу АГ II стадії, наявність встановленого діагнозу РА, стабільно підібрана базисна терапія РА (незмінна не менш 6 місяців до моменту включення). Критеріями виключення хворих з дослідження були: встановлений діагноз ішемічної хвороби серця, АГ III стадії, вторинні форми АГ, клінічні ознаки серцевої недостатності II Б - III ст., гемодинамічно значущі порушення ритму та вади серця, цукровий діабет та гіпотиреоз, порушення функції нирок ШКФ <60 мл/хв./1,73 м, ожиріння 3 - 4 ступенів, онкологічні захворювання.

Статистичну обробку здійснювали з використанням пакета програм PSPP (version 0.10.2, GNU Project, 1998-2016) і Apache Open Office (version 4.1, ліцензії GNU GPL). Дані представлені у вигляді медіани та міжквартильного діапазону – Me [Q25 ; Q75]. Використовували ROC-аналіз з метою визначення оптимальної точки розподілу параметрів, при цьому розраховували площу під ROC-кривою (AUC - Area under the ROC curve) та його 95% довірчий інтервал (ДІ), чутливість (Se) і специфічність (Sp).

Результати дослідження. Після проведення Ехо-КС група із досліджуваних пацієнтів була поділена на дві підгрупи, в залежності від наявності ознак ДД. У 79 хворих було встановлено ознаки порушення діастолічної функції ЛШ (перша підгрупа), а у 14 пацієнтів ознак ДД не встановлено (друга підгрупа). Серед хворих першої підгрупи виявлено 59 (63,4%) пацієнтів з ДД по типу порушення релаксації і 20 (21,5%) з псевдонормальним типом. Хворі першої та другої підгруп порівнювались за показниками ПОЛ, системної запальної відповіді та ендотеліальної функції. Результати дослідження представлені у **таблиці 1**.

Виявлено, що медіани показників ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, дієнових кетонів, шифових основ та малонового альдегіду у хворих з ДД ЛШ були достовірно більшими на 24,4%, 25,2%, 20,4%, 17,6% та 21,4% порівняно з відповідними показниками у хворих без ознак ДД ($p < 0,01$). Медіани показників вітаміну А, вітаміну Е та каталази у хворих з ДД ЛШ були достовірно меншими на 18,2%, 27,4% та 13,4% порівняно з відповідними показниками хворих з нормальною діастолічною функцією ЛШ ($p < 0,01$). Медіани NO_x у хворих з ДД ЛШ були нижче на 36,9%, нітритів на 37,5%, нітратів на 37,0% в порівнянні

з відповідними показниками підгрупи з нормальною діастолічною функцією ЛШ. Медіани показників АДМА були достовірно більшими на 16,3%, ІЛ-1β на 35,3%, ІЛ-10 24,3%, співвідношення ІЛ-1β / ІЛ-10 на 62%, СРБ на 52,6% у підгрупі хворих з ДД ЛШ в порівнянні з відповідними показниками пацієнтів з нормальною діастолічною функцією ЛШ (p <0,01).

За допомогою ROC-аналізу визначили цінність показників ПОЛ, ендотеліальної функції та маркерів системної запальної відповіді у хворих на РА в поєднанні з АГ щодо діагностики порушення діастолічної функції ЛШ. Результати представлені у **таблиці 2**.

Найбільша площа під ROC-кривою AUC 0,882, чутливість 72,15% та специфічність 100% відповідно діагностики порушення діастолічної функції ЛШ виявлена у показника ІЛ-1β 95% ДІ [0,798 - 0,939] при оптимальній точці розподілу >9,67 пг/мл. Показник АДМА мав площу під ROC-кривою AUC 0,879 чутливість 75,95% та специфічність 100% відповідно виникнення ДД ЛШ у хворих на РА в поєднанні з АГ 95% ДІ [0,795-0,937] при оптимальній точці розподілу >0,715 μмоль/л.

У 17 (18,28%) хворих першої підгрупи виявлено випіт в порожнині перикарду. Лабораторні маркери були проаналізовані в залежності від наявності рідини в порожнині перикарду. Медіани показників вмісту ізольованих подвійних зв'язків 30,3 [28,8; 32,2] у.о./мл, дієнових кон'югатів 33,2 [31,2; 37,5] у.о./мл, дієнових кетонів 5,9 [5,7; 6,1] у.о./мл, шифових основ 20 [19; 22] у.о./мл та малонового альдегіду 5,98 [5,5; 6,22] нмоль/мл у хворих з наявністю випоту в порожнині перикарда були достовірно більшими на 18,65%, 19,73%, 25,25%, 20% та 26,76% відповідно порівняно з медіанами показників вмісту ізольованих подвійних зв'язків 24,65 [20,4; 27,5] у.о./мл, дієнових кон'югатів 26,65 [19,85; 30,2] у.о./мл, дієнових

Таблиця 1 – Показники ПОЛ, системної запальної відповіді та ендотеліальної функції у хворих на РА в поєднанні з АГ в залежності від наявності ДД ЛШ (Me [25 ;75])

Показник, одиниця вимірювання	Хворі на АГ+РА з діастолічною дисфункцією ЛШ (n= 79)	Хворі на АГ+РА з нормальною діастолічною функцією (n= 14)	p-рівень
Ізольовані подвійні зв'язки, у.о./мл	27,1 [22,6; 29,4]	20,35 [18,1; 24,3]	p <0,01
Дієнові кон'югати, у.о./мл	29,2 [23,6; 32,6]	21,85 [17,8; 27,2]	p <0,01
Дієнові кетони, у.о./мл	4,9 [4,2; 5,6]	3,9 [3,7; 4,3]	p <0,01
Шифові основи, у.о./мл	17 [14; 20]	14 [12; 15]	p = 0,001
Малоновий альдегід, нмоль/мл	4,76 [4,2; 5,5]	3,74 [3,61; 4,55]	P = 0,001
Вітамін А, мкмоль/л	1,48 [1,21; 1,69]	1,81 [1,59; 1,98]	p <0,01
Вітамін Е, мкмоль/л	9,51 [8,11; 12,6]	13,1 [12,3; 15,1]	p <0,01
Каталаза, мкат/л	16,2 [13,4; 18,6]	18,7 [16,4; 20,5]	p <0,01
NO_x, мкмоль/л	14 [12; 16]	22,2 [20,4; 23]	p <0,01
NO_2, мкмоль/л	5 [4; 6,5]	8 [7; 9]	p = 0,01
NO_3, мкмоль/л	8,5 [8; 10,1]	13,5 [12; 14,5]	p <0,01
АДМА, μмоль/л	0,80 [0,72; 0,96]	0,80 [0,72; 0,96]	p <0,01
ІЛ 1-В, пг/мл	17,37 [9,21; 22,52]	6,13 [3,54; 7,69]	p <0,01
ІЛ 10, пг/мл	3,95 [3,23; 4,29]	2,99 [2,85; 3,49]	p <0,01
ІЛ 1-В/ ІЛ 10	4,24 [2,49; 5,61]	1,61 [1,25; 2,59]	p <0,01
ВЧ СРБ, мг/л	35 [28,4; 40,4]	16,6 [9,3; 29]	p <0,01

Таблиця 2 – Цінність показників ПОЛ, системної запальної відповіді та ендотеліальної функції щодо порушення діастолічної функції у хворих на РА в поєднанні з АГ

Показник, одиниця вимірювання	Cat of	AUC	95% ДІ AUC	Se,%	Sp,%
ІЛ-1β, пг/мл	>9,67	0,882	[0,798 - 0,939]	72,15	100
ІЛ-10, пг/мл	>3,12	0,752	[0,651 - 0,836]	81,01	71,43
ІЛ-1β/ІЛ-10	>3,1	0,863	[0,777 - 0,926]	68,35	100
СРБ, мг/л	>33,2	0,842	[0,751 - 0,909]	58,23	100
АДМА, μмоль/л	>0,715	0,879	[0,795 - 0,937]	75,95	100
NO_x, мкмоль/л	≤ 17,8	0,831	[0,785 - 0,931]	82,28	85,71
Ізольовані подвійні зв'язки, у.о./мл	>21,3	0,809	[0,715 - 0,883]	81,01	71,43
Дієнові кон'югати, у.о./мл	>28,5	0,773	[0,674 - 0,853]	56,96	92,86
Дієнові кетони, у.о./мл	>4,4	0,799	[0,703 - 0,875]	68,35	92,86
Шифові основи, у.о./мл	>16	0,769	[0,671 - 0,850]	59,49	92,86
Малоновий альдегід, нмоль/мл	>3,99	0,765	[0,666 - 0,847]	78,48	71,43
Вітамін А, мкмоль/л	≤ 1,48	0,784	[0,686 - 0,863]	51,9	100
Вітамін Е, мкмоль/л	≤ 12,2	0,797	[0,701 - 0,873]	74,68	78,57
Каталаза, мкат/л	≤ 17,7	0,704	[0,600 - 0,794]	70,89	71,43

кетонів 4,41 [3,9; 4,95] у.о./мл, шифових основ 16 [13; 18] у.о./мл, та малонового альдегіду 4,38 [3,77; 4,9] нмоль/мл у хворих на РА в поєднанні з АГ з ознаками ДД та без рідини в перикарді (p <0,001). А медіани показників вітаміну А 0,98 [0,61; 1,21] мкмоль/л, вітаміну Е 5,2 [4,53; 7,9] мкмоль/л та каталази 10,8 [9,1; 13,4] мкат/л у хворих з випотом в перикарді були достовірно нижче на 38,4%, 55,4% та 37,2% відповідно порівняно з медіанами показників вітаміну А 1,59 [1,41; 1,9] мкмоль/л, вітаміну Е 11,65 [9,16; 13,46] мкмоль/л та каталази 17,2 [15,2; 19,6] мкат/л у хворих без випоту в перикарді (p <0,001). Медіани показників ІЛ-1β 23,22 [22,25; 24,11] пг/мл, ІЛ-10 4,25 [3,94; 5,05] пг/мл, співвідношення ІЛ-1β / ІЛ-10 5,07 [4,69; 5,69] та СРБ 40,97 [38; 44,2] мг/л у хворих з наявністю випоту в порожнині перикарда були достовірно більшими на 52,24%, 15,76%, 38,86% та 26,9% відповідно в порівнянні з медіанами показників ІЛ-1β 11,09 [6,73; 19,64] пг/мл, ІЛ-10 3,58 [3,02; 4,21] пг/мл, співвідношенням ІЛ-1β / ІЛ-10 3,10 [1,74; 5,11] та СРБ 40,97 [38; 44,2] мг/л у хворих без випоту в перикарді (p <0,001). Медіани показників сумарних метаболітів азоту 12 [11; 13] мкмоль/л, нітритів 4,2 [4; 4,8] мкмоль/л та нітратів 8 [8; 8,5] мкмоль/л у хворих з наявністю випоту в порожнину перикарда були достовірно нижчими на 25,0%, 30,0% та на 11,11% відповідно в порівнянні з медіанами показників NO_x 16 [13; 18,9] мкмоль/л, нітритів, 6 [5; 7,1] мкмоль/л та нітратів 9,5 [8; 12] мкмоль/л у хворих без рідини в порожнині перикарда (p <0,05). Медіана показника АДМА була достовірно вище на 25,25% у хворих з наявністю випоту в порожнину перикарда (p <0,001).

При проведені ROC-аналізу визначили цінність досліджуваних маркерів щодо діагностики випоту в порожнину перикарда. Результати представлені в **таблиці 3.**

Найбільша площа під ROC-кривою та висока чутливість 94,12% і специфічність 85,53% відповідно виявлення випоту в порожнині перикарда виявлена у показника АДМА AUC 0,913, 95% ДІ AUC [0,836-0,961] при оптимальній точці розподілу >0,841 μмоль/л. Показник СРБ AUC 0,870, 95% ДІ AUC [0,785-0,931] при оптимальній точці розподілу >36,8 мг/л мав також високу чутливість 88,24% та специфічність 80,26%. Показник сумарних метаболітів азоту NO_x AUC 0,840, 95% ДІ AUC [0,750-0,908] при точці відсікання ≤ 13,7 мав чутливість 88,24% та специфічність 71,05%.

Обговорення результатів дослідження. Надзвичайно актуальним залишається питання виявлення найбільш значущих предикторів виникнення серцево-судинних ускладнень у хворих ревматологічного профілю. Роль прозапальних цитокінів та СРБ в розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на РА вивчалась в багатьох клінічних дослідженнях [12, 13, 14]. Однією серед задач є визначення впливу прозапальних цитокінів на процеси ремоделювання міокарду. Так, робота Mokotedi L. et al. продемонструвала, що системне запалення в результаті колаген-індукованого артриту сприяє зменшенню релаксації міокарду та скороченню часу раннього діастолічного наповнення ЛШ. В нашій роботі встановлено, що показники ІЛ-1β були на 35,3%, ІЛ-10 на 24,3%, співвідношення ІЛ-1β / ІЛ-10 на 62,0% та СРБ на 52,6% достовірно більшими в підгрупі хворих на РА в поєднанні з АГ та ознаками ДД ЛШ порівняно з відповідними показниками хворих з нормальною діастолічною функцією ЛШ, що узгоджується з результатами зарубіжних авторів.

Одним з ключових факторів, відповідних за формування ЕД є АДМА. Відомо, що АДМА пригнічує утворення оксиду азоту – ключового регулятора тонусу судин, грає важливу роль в розвитку серцево-судинних захворювань [15]. Так, у роботі Xiaohong Liu et al. було встановлено, що збільшення концентрації АДМА у крові корелює з підвищенням

Таблиця 3 – Цінність показників ПОЛ, системної запальної відповіді та ендотеліальної функції щодо виявлення випоту в порожнині перикарда у хворих на РА в поєднанні з АГ

Показник, одиниця вимірювання	Cat of	AUC	95% ДІ AUC	Se, %	Sp,%
ІЛ-1β, пг/мл	>20,52	0,727	[0,625 - 0,814]	70,59	77,63
ІЛ-10, пг/мл	>3,1	0,656	[0,550 - 0,751]	100	28,95
ІЛ-1β/ІЛ-10	>3,61	0,765	[0,666 - 0,847]	100	57,89
СРП, мг/л	>36,8	0,870	[0,785 - 0,931]	88,24	80,26
АДМА, μмоль/л	>0,841	0,913	[0,836 - 0,961]	94,12	85,53
NO_x, мкмоль/л	≤13,7	0,840	[0,750 - 0,908]	88,24	71,05
Ізольовані подвійні зв'язки, у.о./мл	>27,6	0,707	[0,604 - 0,797]	70,59	72,37
Дієнові кон'югати, у.о./мл	>27,3	0,652	[0,546 - 0,748]	82,35	51,32
Дієнові кетони, у.о./мл	>5,4	0,750	[0,649 - 0,834]	64,71	86,84
Шифові основи, у.о./мл	>18	0,664	[0,559 - 0,759]	58,82	73,68
Малоновий альдегід, нмоль/мл	>5,23	0,730	[0,628 - 0,817]	70,59	84,21
Вітамін А, мкмоль/л	≤1,23	0,684	[0,580 - 0,777]	64,71	81,58
Вітамін Е, мкмоль/л	≤7,92	0,738	[0,637 - 0,824]	58,82	88,16
Каталаза, мкат/л	≤13,9	0,699	[0,595 - 0,789]	58,82	80,26

ризику розвитку хронічної хвороби нирок, АГ, атеросклерозу, цукрового діабету та інфаркту міокарду [17]. В нашій роботі ми виявили не тільки достовірне збільшення концентрації АДМА на 16,3% та зменшення концентрації сумарних метаболітів оксиду азоту на 36,9% у хворих на РА в поєднанні з АГ з ознаками ДД, але й встановили зв'язок між АДМА та погіршенням діастолічної функції ЛШ. Нами встановлено, що найбільшу інформативну предикторну цінність щодо виявлення ДД ЛШ у хворих на РА в поєднанні з АГ становлять показник ІЛ-1β AUC 0,882, чутливість 72,15% та специфічність 100%, 95% ДІ [0,798-0,939] при оптимальній точці розподілу >9,67 пг/мл та показник АДМА AUC 0,879 чутливість 75,95% та специфічність 100%, 95% ДІ [0,795 - 0,937] при оптимальній точці розподілу >0,715 μмоль/л. Окрім того, нами було проведено дослідження прогностичних маркерів щодо виявлення випоту в порожнині перикарду у хворих на РА в поєднанні з АГ з ознаками ДД ЛШ. Встановлено найбільш високу цінність щодо виявлення випоту в порожнині перикарда у показника АДМА AUC 0,913, 95% ДІ AUC [0,836-0,961] при оптимальній точці розподілу >0,841 μмоль/л, чутливість 94,12% і специфічність 85,53%, що демонструє патогенетичний зв'язок між зменшенням синтезу оксиду азоту під впливом АДМА та формуванням випоту в порожнині перикарду.

Висновки

1. Найбільшу прогностичну цінність серед імунно-запальних маркерів щодо виявлення діастолічної дисфункції ЛШ у хворих на РА в поєднанні з АГ мають показники ІЛ-1β 95% ДІ [0,798 - 0,939] при оптимальній точці розподілу >9,67 пг/мл і АДМА AUC 0,879 чутливість 75,95% та специфічність 100%, 95% ДІ [0,795 - 0,937] при оптимальній точці розподілу >0,715 μмоль/л.
2. Найбільш високу предикторну цінність серед імунно-запальних маркерів щодо виявлення випоту в порожнину перикарду має показник АДМА AUC 0,913, 95% ДІ AUC [0,836 - 0,961] при оптимальній точці розподілу >0,841 μмоль/л, чутливість 94,12% і специфічність 85,53%.

Перспективи подальших досліджень. Полягають у подальшому вивченні імунно-запальних предикторів розвитку діастолічної та систолічної дисфункції ЛШ у хворих на РА та пошуку найбільш ефективних комбінацій корекції АГ у хворих на РА.

References

1. Holmqvist M, Ljung L, Askling J. Acute coronary syndrome in new-onset rheumatoid arthritis: a population-based nationwide cohort study of time trends in risks and excess risks. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 1642-1647. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-211066
2. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Maya Buch H. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014; 7(3): 62-68. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
3. Meyer PW, Anderson R, Ker JA, Ally MT. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc J Afr.* 2018 Sep/Oct 23; 29(5): 317-321. doi: 10.5830/CVJA-2018-018
4. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ.* 2018 Apr 23; 361: k1036. doi: 10.1136/bmj.k1036
5. Blum A, Adawi M. Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease. *Autoimmun Rev*. 2019 Jul; 18(7): 679-690. doi: 10.1016/j.autrev.2019.05.005
6. del Rincon I, Polak JF, O'Leary DH, Battafarano DF, Erikson JM, Restrepo JF, et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(6): 1118-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205058
7. Cavazzana I, Vizzardi E, Franceschini FM. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis: a usual travel-mate? *Arch Chest Dis*. 2019 Sep 10; 89(3). doi: 10.4081/monaldi.2019.1137
8. Bryant RE, Geoffrey MT, Daniel RA, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ.* 2018 Apr 23; 61: k1036. doi: 10.1136/bmj.k1036
9. Bordy R, Totoson P, Prati C, Marie C, Wendling D. Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Jul 14; 7: 404- 420. doi: 10.1038/s41584-018-0022-8
10. Aslam A, Bandeali SJ, Khan NA, Alam M. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis: a meta-analysis and systematic review. *Arthritis Care Res*. 2013; 65: 534-43. doi: 10.1002/acr.21861
11. Rodrigues P, Ferreira B, Fonseca T, Quelhas RC. Subclinical ventricular dysfunction in rheumatoid arthritis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021 Mar; 37(3): 847-859. doi: 10.1007/s10554-020-02057-3
12. Crowson CH, Rollefstad S, Ikdahl E, Kitas GD, van Riel Piet LCM, Gabriel SE, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 48-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211735

13. Arts EE, Fransen J, Broeder AD, van Riel Piet LCM, Popa CD. Low disease activity (DAS28 ≤ 3,2) reduces the risk of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis: a time-dependent Cox regression analysis in a large cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(10): 1693-1699. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210997
14. Avan A, Belin S, Tavakoly S, Ghayour-Mobarhan M. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. *J Cell Physiol*. 2018 Nov; 233(11): 8508-8525. doi: 10.1002/jcp.26791
15. Tain YL, Hsu ChN. Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA). *Toxins (Basel)*. 2017 Mar 6; 9(3): 92. doi: 10.3390/toxins9030092
16. Mokotedi L, Michel FS, Mogane C, Gomes M, Woodiwiss AJ, Norton GR, et al. Associations of inflammatory markers with impaired left ventricular diastolic and systolic function in collagen-induced arthritis. *PLoS One*. 2020 Mar 24; 15(3): e0230657. doi: 10.1371/journal.pone.0230657
17. Liu X, Xu X, Shang R, Chen Y. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as an important risk factor for the increased cardiovascular diseases and heart failure in chronic kidney disease. *Nitric Oxide*. 2018 Aug. 1; 78: 113-120. doi: 10.1016/j.niox.2018.06.004

УДК 616.12-008.331.1:616.72-002.77:616.124.2]-07

ИММУННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Данюк И. А., Рындина Н. Г.

Резюме. *Целью работы* стало исследование диагностической значимости показателей перекисного окисления липидов, эндотелиальной функции и системного воспалительного ответа в выявлении диастолической дисфункции левого желудочка, и в диагностике выпота в полость перикарда у больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией.

Объект и методы. Было проведено обследование 93 пациентов с ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией II стадии. Больным проводили ультразвуковое исследование сердца, в крови оценивали состояние перекисного окисления липидов, концентрацию провоспалительных цитокинов, показателей эндотелиальной функции.

Результаты и выводы. После проведения Эхо-КС у 79 больных были установлены признаки нарушения диастолической функции левого желудочка (первая подгруппа), а у 14 пациентов признаков диастолической дисфункции левого желудочка не установлено (вторая подгруппа). Выявлено достоверное увеличение концентрации асимметричного диметиларгинина на 6,3%, интерлейкина-1β (ИЛ-1β) на 35,3%, интерлейкина-10 (ИЛ-10) на 24,3%, соотношение ИЛ-1β / ИЛ-10 на 62,0%, С-реактивного белка (СРБ) на 52,6% и достоверное уменьшение суммарных метаболитов NO на 36,9% в подгруппе больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией и признаками диастолической дисфункции левого желудочка по сравнению с больными без таковой.

Выявлено, что медианы показателей изолированных двойных связей, диеновых конъюгатов, диеновых кетонов, шифовых оснований и малонового альдегида у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка были достоверно больше на 24,4%, 25,2%, 20,4%, 17,6% и 21,4% по сравнению соответствующими показателями у больных без признаков диастолической дисфункции ($p < 0,01$). Медианы показателей витамина А, витамина Е и каталазы у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка были достоверно меньшими на 18,2%, 27,4% и 13,4% по сравнению с соответствующими показателями больных с нормальной диастолической функцией левого желудочка ($p < 0,01$).

У 17 (18,28%) больных первой подгруппы обнаружено выпот в полости перикарда. Наибольшую предикторну ценность среди исследуемых маркеров по выявлению диастолической дисфункции левого желудочка выявлено у показателей ИЛ-1β AUC 0,882, чувствительность 72,15% и специфичность 100%, 95% ДИ [0,798-0,939] при оптимальной точке распределения >9,67 пг / мл и у АДМА AUC 0,879 чувствительность 75,95% и специфичность 100%, 95% ДИ [0,795-0,937] при оптимальной точке распределения >0,715 мкмоль/л. Наиболее высокая предикторная ценность в диагностике выпота в полость перикарда обнаружена у показателя асимметричного диметиларгинина AUC 0,913, 95% ДИ AUC [0,836-0,961] при оптимальной точке распределения >0,841 мкмоль/л, чувствительность 94,12% и специфичность 85,53%.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, артериальная гипертензия, диастолическая дисфункция левого желудочка.

UDC 616.12-008.331.1:616.72-002.77:616.124.2]-07

Immune-Inflammatory Predictors of Diastolic Dysfunction of Left Ventricle in Patients with Rheumatoid Arthritis Combined with Hypertension

Daniuk I. O., Ryndina N. G.

Abstract. Hypertension is the most common concomitant disease in patients with rheumatoid arthritis. Diastolic dysfunction of left ventricle is an important predictor of chronic heart failure, which can be asymptomatic for a long time. Therefore, it is advisable to detect diastolic dysfunction of left ventricle as early as possible, which can slow the progression of chronic heart failure.

The purpose of the study was to determine the value of lipid peroxidation, endothelial function and systemic inflammatory response markers for diagnostic of diastolic dysfunction of left ventricle and for diagnostic of pericardial effusion in patients with rheumatoid arthritis combined with hypertension.

Materials and methods. 93 patients with rheumatoid arthritis in combination with stage II hypertension were studied. The ultrasound examination of heart was performed. The serum laboratory markers of lipid peroxidation, concentration of pro-inflammatory cytokines, markers of endothelial function were determined.

Results and discussion. Signs of diastolic dysfunction of left ventricle were found in 79 patients and no signs of diastolic dysfunction were found in 14 patients. It was detected that there was a significant increase of concentration of asymmetric dimethylarginine by 16.3%, interleukin-1β by 35.3%, interleukin-10 by 24.3%, the ratio of interleukin-1β / interleukin-10 by 62.0%, C-reactive protein by 52.6% and there was a significant decrease of total nitric oxide metabolites by 36.9%, nitrires by 37.5% and nitrates by 37.0% in patients with signs of diastolic dysfunction of left ventricle compared to the patients without diastolic dysfunction of left ventricle ($p < 0.01$). It was found that the levels of isolated double bonds, diene conjugates, diene ketones, schiff bases and malonic aldehyde in patients with diastolic dysfunction of left ventricle were significantly higher by 24.4%, 25.2%, 20.4%, 17.6% and 21.4% respectively compared to the corresponding markers in patients without signs of diastolic dysfunction of left ventricle ($p < 0.01$). The levels of vitamin A, vitamin E and catalase in patients with diastolic dysfunction of left ventricle were significantly lower by 18.2%, 27.4% and 13.4% compared to the corresponding markers of patients with normal left ventricle diastolic function ($p < 0.01$). The highest predictor value for the diagnostic of diastolic dysfunction of left ventricle was detected in interleukin-1β area under the ROC curve 0.882, sensitivity 72.15% and specificity 100%, 95% CI [0.798-0.939] at the optimal distribution point >9.67 pg/ml and in asymmetric dimethylarginine area under the ROC curve 0.879 sensitivity 75.95% and specificity of 100%, 95% CI [0.795-0.937] at the optimal distribution point >0.715 μmol/l.

In 17 (18.28%) patients, the effusion in the pericardial cavity was detected. It was detected that there was a significant increase of isolated double bonds by 18.65%, diene conjugates by 19.73%, diene ketones by 25.25%, schiff bases by 20%, malonic aldehyde by 26.76% and there was a significant decrease of vitamin A by 38.4%, vitamin E by 55.4% and catalase by 37.2% in patients with effusion in the pericardial cavity. The significant increase of asymmetric dimethylarginine was detected by 25.25%, interleukin-1β – by 52.24%, interleukin-10 – by 15.76%, the ratio of interleukin-1β / interleukin-10 – by 38.86% and C-reactive protein – by 26.9% in patients with effusion in the pericardial cavity. In addition, patients with cavity effusion have significant decrease of nitric oxide metabolites by 25.0%, nitrires by 30.0% and nitrates by 11.11% compared to the patient without effusion. The highest predictor value for the detection of effusion in the pericardial cavity was found in asymmetric dimethylarginine area under the ROC curve 0.913, 95% CI area under the ROC curve [0.836-0.961] at the optimal distribution point >0.841 μmol/l, sensitivity 94.12% and specificity 85.53%.

Conclusion. The markers, which have the highest prognostic value for diagnostic of diastolic dysfunction of left ventricle in patients with rheumatoid arthritis combined with hypertension, are interleukin-1β and asymmetric dimethylarginine. In addition, asymmetric dimethylarginine has the highest predictor value for detecting fluid in the pericardial cavity.

Keywords: rheumatoid arthritis, hypertension, diastolic dysfunction of left ventricle.

ORCID and contributionship:

Inna O. Daniuk: 0000-0002-4596-5709[D,E,F]

Natalya G. Ryndina: 0000-0002-8060-3789[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
Inna O. Daniuk
Zaporizhzhya State Medical University,
Department of internal diseases-3
26, Mayakovskyi Avenue, Zaporizhzhya 69000, Ukraine
tel: +380969777251, e-mail: daniuk.inna.alex@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/jmbs06.04.091
УДК 616.24-007.272:616.329-002
Лях О. І., Товт-Коршинська М. І., Дербак М. А.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ГАСТРОЕЗОФАГАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

Мета роботи - вивчити особливості клінічного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою.

Матеріал та методи. Проведено ретроспективне дослідження 138 пацієнтів, які знаходились на лікуванні у пульмонологічному відділенні з приводу загострення захворювання та амбулаторному лікуванні у лікаря-гастроентеролога.

Було сформовано 3 групи пацієнтів: 1 група (n=60) – пацієнти з хронічним обструктивним захворюванням легень в поєднанні з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, 2 група (n=42) – пацієнти з хронічним обструктивним захворюванням легень без ознак гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, які проходили лікування з приводу загострення захворювання, та 3 група (n=36) – хворі на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу, які лікувалися амбулаторно. Хворі були однорідні за віком, стадією захворювання і тривалістю хвороби. Середній вік обстежуваних складав 55±1,64. Серед обстежуваних пацієнтів за статтю переважали чоловіки – 78,4% (80 із 102).

Було досліджено основні клініко-анамнестичні особливості перебігу поєднаної патології. Описано значення оцінки функціональних змін показників спірограми у даної категорії пацієнтів.

Результати. У показниках функції зовнішнього дихання у хворих усіх груп виявлено достовірне зниження показників функції зовнішнього дихання.

У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в поєднанні з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою збільшується частота загострень, які пов'язані з присутністю та вираженістю гастроентерологічних симптомів, а саме посилення печії, відрижки кислим викликає погіршенням респіраторних симптомів, аж до виникнення загострення хвороби з послідуючою госпіталізацію. Також у даної групи пацієнтів тривалість перебування в стаціонарі збільшується на 1,5±0,4 днів, що пов'язане з тяжчим перебігом загострення хронічного обструктивного захворювання легень і необхідністю застосування подвійної дози глюкокортикоїдів для контролю симптомів дихальної недостатності. Серед скарг у пацієнтів з поєднаною патологією переважали позастравохідні прояви гастроезофагеальної рефлюксної хвороби.

Висновок. Наявність супутньої гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень розширює і обтяжує клінічні прояви основного захворювання

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, функція зовнішнього дихання, позастравохідні прояви.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження виконано в рамках загальнокафедральної теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «УжНУ» «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції», № державної реєстрації 0118U004365; а також загальнокафедральної теми кафедри внутрішніх хвороб медичного факультету № 2 ДВНЗ «УжНУ» «Клініко-патогенетичні та психосоматичні аспекти поєднаної терапевтичної патології, оптимізація лікувальних підходів», шифр - 3А-2017.

Вступ. Сучасні наукові дослідження все більшу увагу звертають на вирішення численних питань щодо розвитку та прогресування поєднаної патології органів травної та респіраторної систем [1, 2, 3]. Особливу актуальність має проблема ведення хворих з поєднанням гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) [4, 5, 6]. Адже таке поєднання ускладнює діагностику та перебіг захворювань, знижує ефективність лікування та сприяє погіршенню прогнозу [7].

Часте поєднання ХОЗЛ та ГЕРХ пояснюють формуванням наступного патогенетичного кола: ГЕРХ, унаслідок прямої дії соляної кислоти, пепсину та інших інгредієнтів шлункового соку, та ініціювання езофагобронхіального рефлюксу [8, 9, 10], сприяє розвитку бронхоспазму і запального процесу в бронхах, а препарати, що застосовуються при ХОЗЛ та бронхіальній астмі, індукують прогресування ГЕРХ (сприяння релаксації нижнього сфінктера стравоходу) [11].

За спостереженнями Dent J, El-Serag HB et al., ризик розвитку ХОЗЛ у пацієнтів з рефлюкс-езофагітом був у 2 рази вищий, ніж в осіб контрольної групи [12]. За даними Бойко Т.В. ХОЗЛ формує хибне коло, призводячи до розвитку та підтримки

гастроезофагеального рефлюксу через зростання градієнта тиску між грудною та черевною порожнинами [13].

Незважаючи на вагомі докази взаємовпливу цих патологічних станів, клінічний перебіг поєднаної патології ХОЗЛ і ГЕРХ залишаються неповністю вивченими [14]. Розуміння клінічних особливостей коморбідної патології у даної категорії пацієнтів є підґрунтям для розробки діагностичних та лікувальних протоколів ведення даної категорії пацієнтів. Тому поглиблене вивчення клінічного перебігу поєднаної патології хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з ГЕРХ має наукову і практичну актуальність для сучасної медицини.

Мета дослідження – вивчити особливості клінічного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою.

Матеріал та методи дослідження. Проведено ретроспективне дослідження 138 пацієнтів, які знаходились на лікуванні у пульмонологічному відділенні КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака» з приводу загострення захворювання та амбулаторному лікуванні у лікаря-гастроентеролога у період 2018-2021 рр.

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Критерії включення: хворі із загостренням ХОЗЛ стадія 2 (GOLD II), вік >40 років, об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1) складало <60% від належного і відношення об'єму форсованого видиху за 1 секунду до форсованої життєвої ємності легень (ОФВ1/ФЖЄЛ) <70%, приріст ОФВ1 після інгаляції β2-агоністом короткої дії менше 12% в порівнянні з вихідним значенням.

Критеріями виключення з дослідження були хворі на злоякісні новоутворення, системні захворювання сполучної тканини, блокади серця, вроджені вади розвитку та серцева недостатність вище II-го функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів.

У свою чергу, діагноз ХОЗЛ підтверджений згідно з наказу МОЗ України №555 від 27.06.2013 року «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» та положеннями, сформульованими в документі GOLD [2017]. Діагноз гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) виставлявся при наявності відповідних скарг та ФЕГДС та pH-метрії у хворого (наказ МОЗ України № 943 від 31.10.2013 року.

Встановлення діагнозу супутньої патології було верифіковано на попередніх етапах дослідження та лікування. Деяким пацієнтам проводили додаткові методи дослідження для уточнення діагнозу. Усім хворим проведено такі загальноклінічні та лабораторно-інструментальні методи дослідження: ЗАК, ЕКГ, ЕхоКС, спірометрію, пульсоксиметрію. Зворотність бронхообструкції оцінювали за допомогою проби із сальбутамолом.

Було сформовано 3 групи пацієнтів: 1 група (n=60) – пацієнти з ХОЗЛ в поєднанні з ГЕРХ, 2 група (n=42) – пацієнти з ХОЗЛ без ознак ГЕРХ, які знаходилися на лікуванні у пульмонологічному відділенні з приводу загострення захворювання та 3 група (n=36) – хворі на ГЕРХ, які лікувалися амбулаторно. Хворі були однорідні за віком, стадією захворювання і тривалістю хвороби. Середній вік обстежуваних складав 55±1,64. Серед обстежуваних пацієнтів за статтю переважали чоловіки – 78,3% (108 із 138).

Статистична обробка результатів досліджень проводилась за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входили до пакету Microsoft Office Professional, 2007. Визначались середня арифметична показника (M), середньоквадратичне відхилення (σ), похибка середньої арифметичної (m), кількість досліджень (n), а також у пропорціях і відсотках із зазначенням довірчого інтервалу (ДІ). Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей здійснювалися за параметричними та непараметричними методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-тесту Стьюдента, U-критерію Вілкоксона-Манна-Уітні. За рівень статистичної достовірності приймалися значення показника вірогідності різниці між групами p <0,05.

Результати дослідження. При проведенні аналізу даних анамнезу у пацієнтів були виявлені такі спільні фактори ризику розвитку ХОЗЛ і ГЕРХ:

- куріння: у групі 1 – 85,0% (51 із 60), у групі 2 – 76,1% (32 із 42). При розрахунку індексу курця (ІК) отримано наступні дані: в групі 1 - 22±2,48, в групі 2 - 23±2,35 має значення при p <0,05;
- надмірна маса тіла, визначалася за допомогою розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) – у групі 1 – 70,0% (42 із 60), у групі 2 – 40,5% (17 із 42) виявлено взаємозв'язок при p <0,05;
- алергічні реакції – у групі 1 – 31,7% (19 із 60), у групі 2 – 26,2% (11 із 42) не встановлено взаємозв'язку при p <0,05.

При опрацюванні даних спірографії у пацієнтів з поєднаною ГЕРХ виявлено достовірно більш ви-

ражене зниження основних показників зовнішнього дихання: ОФВ1, ФЖЄЛ, максимальної об'ємної швидкості повітря на рівні видиху (МОШ) 25%, 50%, 75% співвідношення ОФВ1 / ФЖЕЛ в порівнянні з нормальними значеннями у людей відповідної статі, віку, росту і маси тіла (ОФВ1> 80%, ОФВ1 / ФЖЕЛ> 70%). У групі з поєднаною патологією показники ОФВ1, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1 / ФЖЕЛ відповідно були 63,2±1,8, 75,5±1,2, 73,3±1,9, 63,2±0,9% і склали достовірну різницю (p<0,05) з аналогічними показниками групи 2 (пацієнти з ХОЗЛ без ознак ГЕРХ), в якій ці показники в середньому склали 66,1±1,4, 78,1±0,7, 75,4±1,7, 65,2±0,7% відповідно (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Розподіл показників спірографії між групами

Показник	Група 1 n=60	Група 2 n=42	Група 3 n=36
ОФВ 1, %	63,2±1,8*	66,1±1,4	81,4±0,4**
ЖЕЛ, %	75,5±1,2	78,1±0,7	83,3±1,3
ФЖЕЛ, %	73,3±1,9*	75,4±1,7	85,3±1,2
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	63,2±0,9*	65,2±0,7	88,3±1,2
МОШ 25, %	40,1±1,4*	43,3±1,5	55,3±2,1**
МОШ 50, %	34,3±1,5	36,5±1,3	51,3±1,8**
МОШ 75, %	33,2±1,7*	33,4±2,0	50,1±1,4**

Примітка: Достовірність різниці: * - в порівнянні з хворими групи 2 і 3 при p <0,05

Аналізуючи рентгенологічну картину легень у обох групах хворих майже з однаковою частотою виявлено – постзапальний пневмофіброз (1 група – 63,3% (38 із 60) і 2 група – 66,7% (28 із 42).

При фізикальному огляді у 102 пацієнтів у 77,5% (79 із 102) грудна клітина була нормальної конфігурації, у 21,5% (23 із 102) – емфізематозної конфігурації. Під час аускультації у 41,1% (42 із 102) хворих вислуховувались сухі розсіяні хрипи на фоні ослабленого везикулярного дихання над усією поверхнею грудної клітки, а у 20,5% (21 із 102) – вологі хрипи, які міняли локалізацію при покашлюванні, у 10,8% (11 із 102) визначалося послаблене везикулярне дихання з жорстким відтінком, у 17 хворих (10,9%) - жорстке дихання, та у 27,6% (28 із 102) відмічалося незмінене везикулярне дихання (**табл. 2**).

Скарги характерні для ураження органів травлення та притаманні ГЕРХ, встановлено у 60 із 102 (58,8%) обстежених пацієнтів із ХОЗЛ, що розцінено, як типові стравохідні прояви рефлюксної хвороби. Домінуючими клінічними симптомами ураження верхніх відділів травної системи у хворих на ХОЗЛ була відрижка кислим у 55,0% (33 із 60)

Таблиця 2 – Клінічні ознаки ХОЗЛ у обстежених пацієнтів

Ознака	Група, (абс. /%)	
	1 група (n=60) ХОЗЛ + ГЕРХ (абс. /%)	2 група (n=42) ХОЗЛ (абс. /%)
Задишка:	59/98,3	41/97,6
при фізичних навантаженнях	48/81,7	30/71,4
в спокої	11/18,3	12/28,6
Кашель:	57/95,0	40/95,2
продуктивний, більше зранку, пов'язаний зі зміною положення тіла	26/43,3	29/69,1*
малопродуктивний, протягом доби, у вигляді покашлювання, посилювався при зміні положення тіла	31/51,7*	13/30,9
Наявність мокротиння:	43/71,7	34/80,9
слизового характеру, в'язкої консистенції, білого кольору	17/28,3	12/28,5
слизово-гнійного характеру, в'язкої консистенції, жовтого-зеленого кольору	16/26,7	18/42,8*
слизово-гнійного характеру, в'язкої консистенції, бурого кольору	3/5,0	3/7,1
слизового характеру, рідкої консистенції, прозоре	7/11,6*	1/2,3
Відчуття скутості в грудній клітці	40/66,6	26/61,9
Утруднення дихання	38/63,3	25/59,5
Біль в грудній клітці	18/30,0	16/38,0**
Слабкість, зниження толерантності до фізичних навантажень	52/86,6	35/83,3

Примітки: різниця між показниками у хворих 1 та 2 групи достовірна: * – p<0,05; ** - p<0,01

випадків пацієнтів, ком у горлі у 51,6% (31 із 60) випадків пацієнтів –(p<0,01), печія у 50,0% (30 із 60) випадків пацієнтів, а також дисфагія у 46,6% (28 із 60) випадків пацієнтів – (p<0,05), тоді як у хворих 3 групи (пацієнти з ГЕРХ) – відрижка кислим у 91,6%

(33 із 36) випадків пацієнтів та печія у 80,5% (29 із 36) випадків пацієнтів – (p<0,01). Слід зауважити, що у пацієнтів 3 групи ГЕРХ частіше клінічно проявляється типовою «стравохідною» симптоматикою – у 75,0% (27 із 36) випадків (p<0,05) (**табл. 3**).

Таблиця 3 – Клінічні ознаки ГЕРХ у обстежених пацієнтів

Ознака	Група, (абс. /%)	
	1 група (n=60) ХОЗЛ + ГЕРХ	3 група (n=36) ГЕРХ
Стравохідні прояви ГЕРХ	**(n=34)**, 56,7	**(n=27)**, 75,0*
печія	30/50,0	29/80,5 **
відрижка кислим	33/55	33/91,6
дисфагія	28/46,7	17/47,2 *
ком у горлі	31/51,7 **	12/33,3
Позастравохідні прояви ГЕРХ	**(n=26)**, 43,3 *	**(n=9)**, 25,0
Отоларингологічні	**(n=8)**, 13,3 *	**(n=2)**, 5,5
першіння у горлі	7/11,6	2/5,5
охриплість голосу	4/6,6	-
Легеневі	**(n=14)**, 23,3 *	**(n=3)**, 8,3
сухий, гавкливий кашель, який посилюється вночі	14/23,3	3/8,3
Кардіологічні	**(n=4)**, 6,6%*	**(n=4), 11,1**%
загрудинні болі по ходу стравоходу	2/3,3	3/8,3
перебої в роботі серця	2/3,3	1/2,8

Примітки: різниця між показниками у хворих 1 та 3 групи достовірна: * – p<0,05; ** - p<0,01

Під час вивчення причин загострення ХОЗЛ у групі 2 був встановлений їх зв'язок з перенесеною напередодні гострою респіраторною інфекцією верхніх дихальних шляхів у 76,1% (32 із 42) пацієнтів при p<0,05. Пацієнти в групі 1 відмічали спочатку наростання гастроентерологічних симптомів, а саме посилення печії, відрижки кислим і т.інш., з послідуючим погіршенням респіраторних симптомів, аж до виникнення загострення ХОЗЛ при p>0,05.

Оцінюючи тривалість перебування пацієнтів в стаціонарі виявлено, що в групі з поєднаною ГЕРХ визначається клінічно значиме збільшення часу перебування на 1,5±0,4 днів в порівнянні з групою 2 без супутньої ГЕРХ при p>0,05, що ймовірно пов'язане з тяжчим перебігом загострення ХОЗЛ. В групі з супутньою ГЕРХ 78% (47 із 60) хворих потребували застосування подвійної дози глюкокортикоїдів для контролю симптомів дихальної недостатності.

Оцінюючи ураження слизової оболонки стравоходу у хворих 1 групи LA–C на 14,1% частіше діагностовано при позастравохідній формі ГЕРХ, тоді як у хворих 3 групи, навпаки, LA–C частіше встановлено серед пацієнтів з стравохідною формою ГЕРХ (на 7,4%) - p<0,05. LA-D в обох групах обстежених частіше виявлено серед пацієнтів з стравохідною формою ГЕРХ у 5,8% (2 із 34) хворих 1 та у 3,7% (1 із 27) хворих 3 групи - p>0,05. Слід зазначити, що у хворих 3 групи з позастравохідною формою ГЕРХ не діагностовано LA-D, а серед обстежених 1 групи (при позастравохідній формі ГЕРХ), лише у 3,8% обстежених.

Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ+ГЕРХ часто виявляється кандидозний езофагіт (особливо при стравохідних проявах ГЕРХ) – до 26,5% обстежених хворих (p<0,01). Особливістю ендоскопічної картини у хворих з позастравохідними проявами ГЕРХ на фоні ХОЗЛ є поєднання гастро-езофагеального та дуодено-гастрального рефлюксів (ДГР) (до 61,5%) - p<0,01 (**табл. 4**).

Аналізуючи частоту виявлення *Helicobacter pylori* (Hp), встановлено позитивний гелікобактерний статус у 72,9% (70 із 96).

Гелікобактерна інфекція виявлена у 76,7% (46 із 60) хворих на ХОЗЛ+ГЕРХ та у 58,3% (21 із 36) пацієнтів 3 групи. Аналіз інфікованості *H. pylori* щодо клінічної форми ГЕРХ вказує на більш високу частку виявлення даної інфекції у хворих 1 групи при атиповому перебігу захворювання

Таблиця 4 – Ураження слизової оболонки стравоходу згідно LA-класифікації у хворих на ХОЗЛ+ГЕРХ

Ступінь ураження згідно LA-класифікації	**1 група (n=60) хворі на ХОЗЛ+ГЕРХ**		**3 група (n=36) хворі на ГЕРХ**	
	стравохідні прояви ГЕРХ (n=34)	**позастравохідні прояви ГЕРХ (n=26)**	**стравохідні прояви ГЕРХ (n=27)**	**позастравохідні прояви ГЕРХ (n=9)**
Рефлюкс-езофагіт *(ступінь важкості відповідно до LA класифікації)*				
LA–A	6/17,6%	3/11,5%	12/44,4%	5/55,6%
LA–B	19/55,8%	13/50,0%	9/33,3%	2/33,3%
LA–C	7/20,5%	9/34,7%*	5/18,5%*	2/11,1%
LA–D	2/5,8%	1/3,8%	1/3,8%	-
Кандидозний езофагіт	9/26,5%**	2/7,6%	1/3,7%	-
ДГР	12/35,2%	16/61,5%*	5/18,5**	1/11,1%

Примітки: різниця між показниками у хворих 1 та 3 групи з стравохідними та позастравохідними проявами ГЕРХ достовірна: * – p<0,05; ** - p<0,01

57,6% (16 із 26), тоді як у хворих з стравохідною формою рефлюксної хвороби інфікованість складає 41,1% (14 із 34).

У хворих 3 групи (ГЕРХ без ХОЗЛ), навпаки, *H. pylori*-інфікованість частіше діагностовано серед хворих з стравохідною формою ГЕРХ, а саме – 62,9% (17 із 27) проти 44,4% (4 із 9) у хворих з позастравохідною формою захворювання.

Ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунку *Helicobacter pylori*, який визначено у цитологічних мазках-відбитках біопсій за Аруїном у 66,6% (64 із 96) хворих відповідав 1 ступеню вираженості (**табл. 5**).

Таблиця 5 – Ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунку *Helicobacter pylori* за Аруїном (%) у хворих на ХОЗЛ

Показник	Ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунка (СОШ) *Hp,* (n=96) абс/%			
	високий	середній	низький	бактерії в препараті відсутні
ХОЗЛ+ГЕРХ (n=60)	10/16,7	12/20	38/63,3*	0
ГЕРХ (n=36)	4/11,1	6/16,7	26/72,2*	0

Примітка: * – достовірна різниця між ступенями обсіменіння (p<0,05)

Інфікування *Hp*-флорою антрального відділу шлунку спостерігалося у 4 рази (p<0,0001) частіше в порівнянні з тілом шлунка, відповідно 74,1% (71 із 96).

Обговорення отриманих результатів. Отже, оцінюючи показники функції зовнішнього дихання у хворих усіх груп виявлено достовірне зниження показників МОШ 25, 50,75. У групі з супутньою і без супутньої ГЕРХ – значне зниження, ознака обструкції на рівні дрібних і середніх бронхів, що є характерна особливість ХОЗЛ згідно даних багатьох досліджень [2, 4, 6, 7].

Порівнюючи клінічні симптоми виявлено, що пацієнти у групах 1 і 2 найчастіше скаржилися на задишку (98,3% і 97,6%) і кашель (95,0% і 95,2%) відповідно. Характеристика задишки в обох групах була майже однаковою, а саме: під час фізичних навантажень зареєстрована у 81,7% хворих першої групи і 71,4% другої групи хворих, а в спокої у 18,3% і 28,6% відповідно, при p<0,05.

Кашель у обох групах мав однаковий розподіл, але різні характеристики. Відповідно у групі 1 найчастішим видом кашлю був малопродуктивний – у 51,7% у вигляді покашлювання, який посилювався при зміні положення тіла з горизонтального на вертикальне та при прийомі їжі, інтенсивність була однаковою протягом доби. У групі 2 частіше зустрічався продуктивний кашель у 69,1%, що турбував більше зранку і посилювався при зміні положення тіла. Наявність мокротиння виявлено у 71,7% хворих у групі 1 і у 80,9% у групі 2. При макроскопічному обстеженні мокроти між групами були виявлені певні відмінності. У хворих групи 1 найчастіше харкотиння було слизове, в'язкої консистенції, білого кольору (у 28,3% хворих), що викликало важкість при відкашлюванні, а у групі 2 найчастіше слизово-гнійного характеру, в'язкої консистенції, жовтого-зеленого кольору (у 42,8% хворих при p<0,05). Відчуття скутості в грудній клітці з неможливістю повноцінно здійснити видих знайдено на 5% частіше у хворих групи 1. Також скарги на утруднення дихання, особливо вночі з посиленням задишки (63,3%), слабкість і зниження толерантності до фізичних навантажень, що обмежували працездатність (86,6%) відмічалося частіше у групі 1, в порівнянні з групою 2 відповідно 59,3% і 83,3%.Біль в грудній клітці, який посилювався після кашлю, помірної інтенсивності мали на 8,0% більше пацієнтів у групі 2.

Після детального аналізу скарг встановлено, що частина хворих на ХОЗЛ відмічають першіння у горлі до 11,6% випадків, охриплість голосу до 6,6% випадків, а також надсадний сухий кашель до 23,3% випадків. Хворих на ХОЗЛ, які відмічали загруднинні болі по ходу стравоходу та порушення в роботі серця у 6,6%, що частіше виникало після вживання жирної, смаженої їжі, газованих напоїв та кави, проконсультовано кардіологом, дообстежено і розцінено як позастравохідні прояви ГЕРХ.

У хворих на ХОЗЛ позастравохідна симптоматика ГЕРХ реєструється на 17,8% частіше (p<0,05), а саме – у 23,3% (14 із 60) випадків під «легеневою» маскою та у 13,3% (8 із випадків - ураження отоларингологічних органів. У хворих 3 групи ГЕРХ достовірно частіше клінічно проявляється типовою стравохідною симптоматикою.

Висновки

1. Наявність супутньої ГЕРХ у хворих на ХОЗЛ розширює і обтяжує клінічні прояви основного захворювання та сприяє зниженню показників функції зовнішнього дихання.
2. У хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГЕРХ частота загострень є вищою і пов'язана з присутністю та вираженістю гастроентерологічних симптомів, а саме посилення печії, відрижки кислим викликає погіршенням респіраторних симптомів, аж до виникнення загострення хвороби з послідуючою госпіталізацію.

3. Тривалість перебування в стаціонарі хворих з поєднаною патологією більша на 1,5±0,4 днів, ніж в пацієнтів без поєднаної патології. Це пов'язане з тяжчим перебігом загострення ХОЗЛ і необхідністю застосування подвійної дози глюкокортикоїдів для контролю симптомів дихальної недостатності.
4. Щодо клінічних симптомів ХОЗЛ в групі 1 з поєднаною патологією переважав малопродуктивний кашель - у 51,7%, з наявністю харкотиння слизової, в'язкої консистенції. Також відчуття скутості в грудній клітці з неможливістю повноцінно здійснити видих знайдено на 5% частіше у даної групи пацієнтів. Скарги на утруднення дихання, особливо вночі з посиленням задишки у 63,3% пацієнтів, слабкість і зниження толерантності до фізичних навантажень, що обмежували працездатність у 86,6% хворих відмічалося частіше у групі з супутньою ГЕРХ, ніж у групі без поєднаної патології.
5. Найчастішими симптомами ГЕРХ у пацієнтів з ХОЗЛ були позастравохідні симптоми, а саме першіння у горлі до 11,6% випадків, охриплість голосу до 6,6% випадків, а також надсадний сухий кашель до 23,3% випадків. Пацієнти на ХОЗЛ, які скаржилися на загруднинні болі по ходу стравоходу та порушення в роботі серця, що частіше виникало після вживання жирної, смаженої їжі, газованих напоїв та кави, проконсультовано кардіологом, дообстежено і розцінено як позастравохідні прояви ГЕРХ у 6,6% відповідно.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується вивчити патогенез поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, та оцінити якість життя пацієнтів з поєднаною патологією.

References

1. Bobyk LR, Levynska NI, Piddubna AA, Vivsyannyk VV, Sazhyn NI. Metabolichni osoblyvosti erozyvno-vyrazkovykh urazhen shlunka ta dvanadtsyatypaloi kyshky u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya lehen [The pathogenetic features of erosive-ulcerative damages of stomach and duodenum in patients with chronic obstructive lung's disease]. *Young Scientist*. 2018; 11(63): 13-16. [Ukrainian]
2. Shevchuk-Budz UI. Clinical and functional features of chronic bronchitis development admixed with a gastroesophageal reflux disease during an additional prescription of lecithine. *Pharm Innovat J*. 2018; 7(4): 488-489.
3. Derbak MA, Boldizhar AA, Sirchak ES, Lazur YaV, Aleksandrova MYa. Kliniko-funktsionalnye osobennosti sochetanogo techeniya bronkhialnoy astmy i gastroezofagealnoy reflyuksnoyu bolezni i ikh korektsiya [Combined course of bronchial asthma and gastroesophageal reflux disease: its clinical, functional peculiarities, and mechanisms of its correction]. *Georgian Med News*. 2017 Nov; (272): 69-74. [Russian]
4. Hashynova KYu. *Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya lehen: prohnozuvannya perebihu ta optymizatsiya terapiyi z urakhuvannyam lokalnoho urazhennya ta systemnykh proyaviv* [Chronic obstructive pulmonary disease: forecasting the course and optimization of therapy taking into account local lesions and systematic manifestations]. Abstr. Dr. Sci. (Med.). Dnipropetrovsk; 2017. 360 p. [Ukrainian]
5. Shevchuk-Budz UI. The study of clinical and pathogenetic characteristics of the chronic bronchitis course on the background of the aggravating concomitant gastroesophageal reflux. *Pharm Innovat J*. 2018; 7(10): 59-61.
6. Lin YH, Tsai CL, Tsao LI, Jeng C. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) experiences among COPD patients with comorbid gastrooesophageal reflux disease. *J Clin Nurs.* 2019 May; 28(9-10): 1925-1935. PMID: 30698890. doi: 10.1111/jocn.14814
7. Makarova HV, Rekalova OM. Osoblyvosti perebihu khronichnoho bronkhitu u khvorykh z suputnoyu hastroezofahalnoyu reflyuksnoyu khvoroboyu [Features of the course of chronic bronchitis in patients with concomitant gastroesophageal reflux disease]. *Astma y allerhyya.* 2019; (4): 37–42. [Ukrainian]
8. Francis DO. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2016; 12(1): 64-6. PMID: 27330507. PMCID: PMC4865789
9. Khalil AM, Trofimov VI, Bibikova AA. Osobennosti techeniya khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v sochetanii s gastroezofagalnoy reflyuksnoy boleznyu [Clinical picture of chronic obstructive pulmonary disease combined with gastroesophagenal reflux disease]. *Uchenye zapiski SPbGMU im IP Pavlova*. 2012; 19(1): 78-80. [Russian]
10. Khalil AM. Otyagoshchenie techeniya khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh (KhOBL) gastroezofagalnoy reflyuksnoy boleznyu (GERB) [The burden of the flow of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) gastroesophaginal reflux disease (GERD)]. *Vrach-provizor-patsient*. 2011; (1): 17. [Russian]
11. Kryvenko VI, Hrinenko TYu, Pakhomova SP. *Funktsionalni rozlady shlunkovo-kyshkovoho traktu u praktytsi likarya zahalnoi praktyky - simeynoi medytsyny* [Functional disorders of the gastrointestinal tract in practice of general practitioner - family medicine]. Navch posibnik. Zaporizhzhya; 2015. 89 p. [Ukrainian]

12. Dent J, El-Serag HB, Wallander M, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2005; 54(5): 710-7. doi: 10.1136/gut.2004.051821. PMID: **15831922.** PMCID: PMC1774487
13. Boyko TV. Suchasni aspekty diahnostyky hastroezofahealnoi reflyuksnoi khvoroby [Modern aspects of diagnosis of gastroesophageal reflux disease]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*. 2017; 2: 8-12. [Ukrainian]
14. Kozub DD. Osoblyvosti perebihu bronkhialnoi astmy u poyednanni z hastroezofahealnoyu reflyuksnoyu khvoroboyu [Features of bronchial asthma in combination with gastroesophageal reflux disease]. Sumy; 2016. Available from: https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/44651 [Ukrainian]

УДК 616.24-007.272:616.329-002

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОЧЕТАНОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Лях О. И., Товт-Коршинская М. И., Дербак М. А.

Резюме. *Цель работы:* изучить особенности клинического течения хронического обструктивного заболевания легких в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование 138 пациентов, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении по поводу обострения заболевания и амбулаторном лечении у врача-гастроэнтеролога.

Было сформировано 3 группы пациентов: 1 группа (n=60) - пациенты с хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, 2 группа (n=42) - пациенты с хроническим обструктивным заболеванием легких без признаков гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, которые проходили лечение по поводу обострения заболевания, и 3 группа (n=36) - больные гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, которые лечились амбулаторно. Больные были однородны по возрасту, стадии заболевания и продолжительности болезни. Средний возраст обследуемых составлял 55±1,64. Среди обследуемых пациентов по полу преобладали мужчины - 78,4% (80 из 102).

Исследованы основные клинико-анамнестические особенности течения сочетанной патологии. Проведена оценка функциональных изменений показателей спирограммы у данной категории пациентов.

Результаты. В показателях функции внешнего дыхания у больных всех групп выявлено достоверное снижение показателей функции внешнего дыхания.

У больных хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью увеличивается частота обострений, связанных с присутствием и выраженностью гастроэнтерологических симптомов, а именно усиление изжоги, отрыжки кислым, что вызывает ухудшение респираторных симптомов, вплоть до обострения болезни с последующей госпитализацией. Также у данной группы пациентов продолжительность пребывания в стационаре увеличивается на 1,5±0,4 дней, что связано с тяжелым течением обострения хронического обструктивного заболевания легких, и необходимостью применения двойной дозы глюкокортикоидов для контроля симптомов дыхательной недостаточности. Среди жалоб у пациентов с сочетанной патологией преобладали внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Вывод. Наличие сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных хроническим обструктивным заболеванием легких расширяет и отягощает клинические проявления основного заболевания

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функция внешнего дыхания, внепищеводные проявления.

UDC 616.24-007.272:616.329-002

Clinical Characteristics of the Combined Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Gastroesophagal Reflux Disease

Liakh O. I., Tovt-Korshynska M. I., Derbak M. A.

Abstract. The comorbid diseases can occur at any stage of bronchial obstruction, and, regardless of the severity or phase of chronic obstructive pulmonary disease, significantly affect disability, increase the frequency of hospitalizations, and increase the cost of medical care.

The presence of concomitant gastroesophageal reflux disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease is an independent aggravating risk factor for exacerbations and is associated with health deterioration of this group of patients.

The purpose of the study was to study the features of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease in combination with gastroesophageal reflux disease.

Materials and methods. Retrospective analysis of 138 patients who were treated in the pulmonology department for exacerbation of the disease and outpatient treatment by a gastroenterologist was carried out.

3 groups of patients were formed: 1 group (n=60) – patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with gastroesophageal reflux disease, 2 group (n=42) – patients with chronic obstructive pulmonary disease without signs of gastroesophageal reflux disease, who were treated in the pulmonology department for exacerbation of the disease and 3 group (n=36) – patients with gastroesophageal reflux disease who were treated on an outpatient basis. The patients were similar in age, stage of disease and duration of illness. The average age of the patients was 55±1.64. It should be noted, regarding the gender characteristics of the groups, that among the examined patients by gender, men predominated – 78.4% (80 out of 102).

Results and discussion. The main clinical and anamnestic features of the combined pathology were studied. The significance of the assessment of functional changes in spirometry indexes in this category of patients is described.

A significant decrease in external respiration function was revealed in the indicators of the external respiration function in patients of all groups. In the patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with gastroesophageal reflux disease the frequency of exacerbations increases. These exacerbations were associated with the presence and severity of gastrointestinal symptoms, namely increased heartburn, acid regurgitation causes worsening of respiratory symptoms, until the exacerbation of the disease with subsequent hospitalization. Also the length of stay in the hospital of the patients in this group increased by 1.5±0.4 days, which is associated with a severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and the need to use a double dose of glucocorticoids to control the symptoms of respiratory failure.

Among the complaints of patients with combined pathology, extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease prevailed.

Conclusion. The presence of concomitant gastroesophageal reflux disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease expands and aggravates the clinical manifestations of the underlying disease.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, gastroesophageal reflux disease, external respiration function, extraesophageal manifestations**.**

ORCID and contributionship:
Olesya I. Lyakh: 0000-0003-1539-5407 [B,C,D]
Mariana I. Tovt-Korshynska: 0000-0002-8763334X [A]
Mariya A. Derbak: 0000-0003-4791-4080 [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
Olesya I. Lyakh
Uzhhorod national University,
Medical Faculty 2, Department of Internal Medicine
20, Hryboiedova Str., Uzhhorod 88000, Ukraine
tel: +380954498248, e-mail: olesya.lyakh@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/jmbs06.04.099
УДК 616.5-002.2-616.5-002.158.098
Мескаль А. М.

ЗАСТОСУВАННЯ ТОПІЧНОГО ТАКРОЛІМУСА У ХВОРИХ ІЗ ЕКЗЕМОЮ РУК З УРАХУВАННЯМ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ДЕРМАТОЗУ, ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ, ВМІСТУ ВІТАМІНУ Д ТА ГЕНЕТИЧНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО РЕЦЕПТОРА

Сумський державний університет, Україна

Метою даного дослідження було оцінити та порівняти терапевтичну здатність 0,1% мазі такролімуса для місцевого застосування у пацієнтів із екземою рук, які виявилися резистентними до лікування глюкокортикоїдами з урахуванням ступеня тяжкості дерматозу, показників концентрацій інтерлейкіну-17А та інтерлейкіну-2, вмісту вітаміну Д та генетичного поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора.

Матеріал та методи. Для дослідження була використана венозна кров 143 хворих на екзему рук віком (42,2±11,1) років. У дослідженні враховували вік, стать, індекс маси тіла (кг/м^2), звичку курити, концентрацію імуноглобуліна Е (iu/ml), інтерлейкіна-17А (пг/мл), інтерлейкіна-2 (пг/мл), 1,25(OH)$_2$D3 (нг/мл), поліморфізм BclI гена глюкокортикоїдного рецептора, індекс тяжкості екземи рук HECSI.

Особам із легким та середнім ступенем тяжкості дерматозу був призначений топічний глюкокортикоїд 0,1% мометазона фуроат, який наносився на ураженні ділянки шкіри рук два рази на добу протягом 2-х тижнів. Пацієнтам з тяжким ступенем екземи рук додатково був призначений системний глюкокортикостероїд – розчин дексаметазону у вигляді внутрішньом'язової ін'єкції дозою 8 мг/добу № 3, потім ще 4 мг/добу ще на 2 дні. Після 2 тижнів, особам, які не мали доброї відповіді на лікування глюкокортикоїдами, був призначений такролімус у формі 0,1% мазі 2 рази на день протягом 2 тижнів. Однонуклеотидний поліморфізм BclI (референсний номер – rs41423247) гена глюкокортикоїдного рецептора (NR3C1) визначали за методикою, описаною раніше (Fleury et al. 2003).

Результати та висновки. Отримані результати у попередньому дослідженні показали, що не всі особи із екземою рук мали добру відповідь на лікування топічним 0,1% мометазоном фуроата у вигляді крему, так і системним глюкокортикоїдом. Через 2 тижні застосування топічного такролімуса із 51 особи, які були нечутливими до лікування глюкокортикоїдами, 39 людини мали добру відповідь на терапію. Концентрація інтерлейкіну-17А у сироватці крові таких осіб була достовірно нижчою, ніж у людей, які не відповіли на лікування. Різниці у вмісті імуноглобуліну Е, інтерлейкіну-2, 1,25(OH)$_2$D3 та поліморфізмі BclI гена глюкокортикоїдного рецептора у досліджуваних осіб виявлено не було.

Ключові слова: такролімус, екзема рук, глюкокортикоїд, інтерлейкін 17А, інтерлейкін 2.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно з планом наукових досліджень Сумського державного університету МОН України і є складовою частиною науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Сумського державного університету МОН України «Діагностика, лікування та реабілітація хворих на дерматологічні захворювання з урахуванням показників якості життя, генетичного паспорту, функціонального стану нейроендокринної та імунної системи», № державної реєстрації 0120U105344.

Вступ. Екзема рук (ЕР) – це поширене хронічне рецидивуюче захворювання шкіри, перебіг якого може мати затяжний характер через вплив, як ендогенних факторів, так і чинників навколишнього середовища [1].

Топічні глюкокортикостероїди (ГКС) є основним терапевтичним вибором для лікування ЕР [2]. Довготривале застосування місцевих ГКС може призводити до атрофії шкіри, розвитку резистентності та вторинної інфекції. Крім того, розвиток тахіфілаксії або толерантності до їх терапевтичного ефекту, а також можливість затримки регенерації епідермісу є суттєвими недоліками використання місцевих кортикостероїдів, що спонукає до необхідності пошуку альтернативного місцевого лікування даного дерматозу [3, 4].

Такролімус (ТАС) – це макролідний імунодепресант, основною фармакологічної дії якого є зв'язування специфічного цитоплазматичного білка імунофілліна (FKBP12), через, що відбувається інгібування кальційзалежної передачі сигналу Т-лімфоцитам та перешкоджання їх активації і подальший синтез ІЛ-2, ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5 та інших прозапальних цитокінів, таких як GM-CSF, TNF-α і IFN-γ. Такролімус також пригнічує активацію клітин Лангерганса шкіри [5, 6].

На сьогодні, є дослідження, які показують позитивні результати у застосуванні топічного такролімуса при лікуванні імунологічно опосередкованих дерматозів, включаючи атопічний та алергічний контактний дерматит [7-9].

Метою даного **дослідження** було оцінити та порівняти терапевтичну здатність 0,1% мазі такролімуса для місцевого застосування у пацієнтів із екземою рук, які виявилися резистентними до лікування глюкокортикоїдами з урахуванням ступеня тяжкості дерматозу, показників концентрацій ІЛ-17А та ІЛ-2, вмісту вітаміну Д та генетичного поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептору.

Матеріал та методи дослідження. Для дослідження була використана венозна кров 143 хворих на екзему рук (42% жінок і 58% чоловіків) віком (42,2±11,1) років, які перебували на лікуванні в амбулаторних та в умовах денного стаціонару на базі ТОВ «Науково-виробниче підприємство «Бестінвест» медичного центру «Еледія» м. Суми (ліцензія № 597170) – клінічної бази курсу дерматовенерології медичного інституту Сумського державного університету та КНП Сумської обласної ради «Медичний клінічний центр інфекційних хвороб та дерматології ім. З. Й. Красовицького». Діагноз встановлювали згідно з Міжнародним керівництвом з діагностики, профілактики та лікування екземи рук, за скаргами та даних анамнезу захворювання та життя, клінічних критеріїв: локалізації, наявності еритеми, серозних колодязів, інфільтрації, везикул, тріщин, лущення, набряку [10].

Роботу виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», Наказу МОЗ України № 690 (від 23.09.2009 р.) та схвалено Комісією з біоетики Медичного інституту Сумського державного університету. 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.

У дослідженні враховували вік, стать, ІМТ (кг/м^2), звичку курити, вміст IgE (iu/ml), ІЛ-17А (пг/мл), ІЛ-2 (пг/мл), 1,25$(OH)_2$D3 (нг/мл), поліморфізм BclI гена глюкокортикоїдного рецептора.

Перед лікуванням, через 2 та 4 тижні після початку лікування у всіх пацієнтів проводили оцінку тяжкості екземи рук HECSI (Hand Eczema Severity Index) за методикою, описаною Held et al. [11]. Виконувався облік морфологічних критеріїв (еритема, інфільтрація, везикули, тріщини, лущення, набряк) та площі ураження кистей. Залежно від значення вказаного індексу хворих розподілили на підгрупи за тяжкістю: екзема легкого ступеня (значення HECSI від 1 до 16), середнього ступеня (значення HECSI від 17 до 37) та тяжкого ступеня (значення HECSI від 38 до 360) [12]. Якщо після лікування у пацієнта індекс HECSI знижувався більше, ніж на 50% (HECSI>50), вважали, що відповідь на лікування була доброю.

Попередньо, особам із легким та середнім ступенем тяжкості дерматозу був призначений топічний глюкокортикоїд 0,1% мометазона фуроат у формі крему, який наносився на ураженні ділянки шкіри рук два рази на добу з інтервалом 12 годин протягом 2-х тижнів. Пацієнтам із тяжким ступенем екземи рук додатково був призначений системний ГКС – розчин дексаметазону у вигляді внутрішньом'язової ін'єкції дозою 8 мг/добу № 3, потім ще 4 мг/добу ще на 2 дні. Після 2 тижнів, особам, які не мали доброї відповіді на лікування ГКС, був призначений такролімус (у вигляді моногідрату) у формі 0,1% мазі («Протопик» Astellas Ireland Co. Ltd: Killorglin Co.Kerry Ireland) 2 рази на день протягом 2 тижнів.

Однонуклеотидний поліморфізм BclI (rs41423247) гена *NR3C1* визначали за методикою, описаною раніше Fleury et al. [13].

Статистичне опрацювання даних проводили за допомогою пакету програм SPSS 22.0. Кількісні змінні перевірені на нормальність розподілу методом Шапіро-Уілка. Порівняння середніх значень між підгрупами проводили за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Порівняння частот розподілу різних показників у підгрупах виконували за допомогою критерію Пірсона. Значення p <0,05 вважали значущим.

Результати дослідження. У попередньому дослідженні було виявлено, що із 143 осіб із екземою рук, 51 людина не мала доброї відповіді на лікування ГКС. До лікування та через 2 тижні терапії ГКС індекс тяжкості екземи статистично не відрізнявся у порівнювальних групах. Тому, таким людям був призначений топічний такролімус у формі 0,1% мазі.

У **таблиці 1** наведені дані пацієнтів із екземою рук, які мали позитивну відповідь на лікування топічним такролімусом та, які були резистентними до даної терапії. Через 2 тижні використання такролімуса індекс HECSI був достовірно меншим у 39 людей, які мали добру відповідь на лікування (p=0.017). 12 осіб не відреагували на 2 тижневу терапію даним препаратом.

Різниці у віці, статті, ІМТ, курцями та вмісті IgE у сироватці крові між групами не виявлено (p > 0,05). Концентрація ІЛ-17А у сироватці крові пацієнтів, які не відповіли на лікування, була достовірно вищою, порівняно з особами, які мали позитивну відповідь на терапію (p=0,007). Генотипування за поліморфізмом BclI гена *NR3C1* показало, що співвідношення генотипів C/C, C/G та

Таблиця 1 – Порівняльний аналіз осіб із екземою рук залежно від чутливості до лікування топічним такролімусом

Показник	Пацієнти, які мали позитивну відповідь на лікування n=39	Пацієнти, які не мали позитивну відповідь на лікування n=12	P
Вік, роки	41.9±10.5	36.8±7.4	0.122
Жінки (%)	17 (43.6)	8 (66.7)	0.162
Чоловіки (%)	22 (56.4)	4 (33.3)	
ІМТ, кг/м^2	25.5±4.3	24.9±3.3	0.684
ІМТ ≥ 25 кг/м^2 (%)	25 (64.1)	6 (50.0)	0.382
Курці (%)	16 (41.0)	5 (41.7)	0.969
IgE, iu/ml	112.4±27.2	102.1±41.8	0.439
ІЛ-17А, пг/мл	88.1±27.6	109.8±20.4	0.007
ІЛ-2, пг/мл	29.3±8.9	31.4±9.2	0.474
1,25(OH)$_2$D3, нг/мл	29.0±10.2	27.7±11.4	0.701
Bcl-1 C/C (%)	6 (15.4)	1 (8.3)	0.808
Bcl-1 C/G (%)	25 (64.1)	8 (66.7)	
Bcl-1 G/G (%)	8 (20.5)	3 (25.0)	
Екзема легкого ступеня (%)	9 (23.1)	2 (16.7)	0.574
Екзема середнього ступеня (%)	14 (35.9)	3 (25.0)	
Екзема тяжкого ступеня (%)	16 (41.0)	7 (58.3)	
HECSI базова оцінка	22.7±18.1	31.8±20.9	0.148
HECSI 2-тижнева оцінка	20.7±17.4	29.9±20.8	0.130
HECSI 4-тижнева оцінка	8.4±8.2	20.0±13.9	0.017

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла; HECSI – Hand Eczema Severity Index

G/G не відрізнялися між групами пацієнтів, які відповіли на лікування та, які не мали позитивної відповіді на терапію (p=0,808).

Обговорення отриманих результатів. Топічні глюкокортикоїди в даний час є основою терапії екземи рук. Люди із даним дерматозом мають необхідність у тривалій терапії ГКС, яка має побічні ефекти, такі, як атрофія, телеангіоектазії, стрії, вугри, фолікуліт та системна абсорбція. Крім того, розвиток тахіфілаксії або толерантності до їх терапевтичного ефекту та можливість затримки регенерації епідермісу є суттєвими недоліками використання місцевих глюкокортикоїдів [3, 4].

Такролімус – це місцевий імунодепресант, який пригнічує не тільки кальциневрін та експресію генів, які продукують цитокіни, але також пригнічує активацію Т-лімфоцитів та клітини Лангерганса шкіри [5, 6]. У нього немає таких побічних ефектів, як у топічних глюкокортикоїдів.

Недавнє дослідження показало, що 0,1% мометазона фуроата та 0,1% такролімуса приблизно однаково ефективні при лікуванні дисгідротичної екземи долонь. Площа дисгідроза та індекс тяжкості показали зниження більш ніж на 50% вихідних значень після 2 тижнів активного лікування, як для такролімуса (p <0,003), так і для мометазона фуроата (p <0,022) у ділянці долонь [9].

Результати дослідження A. Katsarou та співавторів показало ефективність мазі такролімуса 0,1% при лікуванні алергічного контактного дерматиту [14], а також результати дослідження Saripalli та інших, показали, що 0,1% такролімус є безпечним та ефективним при лікуванні нікель індукованого контактного дерматиту [15].

Дослідження Lauerma et al. виявили, що місцеве застосування такролімуса у концентраціях від 0,01% до 0,1% інгібувало виникнення алергічної реакції протягом 5-денного періоду порівняно з плацебо [16].

У попередньому дослідженні було встановлено, що не всі особи із екземою рук мали добру відповідь на лікування топічним 0,1% мометазоном фуроата у вигляді крему, так і системним ГКС. Таким пацієнтам був призначений топічний такролімус у вигляді 0,1% мазі. Через 2 тижні результати дослідження показали, що 39 особи мали добру відповідь на лікування, індекс HECSI достовірно знизився. Також, у цих пацієнтів концентрація ІЛ-17А у сироватці крові була статистично нижчою, порівняно з особами, які не відреагували на лікування.

Висновки. Отримані результати показали, що з 51 особи, які були нечутливими до лікування глюкокортикоїдами, 39 людини мали добру відповідь на терапію топічним такролімусом у вигляді 0,1% мазі. Концентрація ІЛ-17А у сироватці крові таких осіб була достовірно нижчою, ніж у людей, які не відповіли на терапію. Різниці у вмісті IgE, ІЛ-2, 1,25(OH)$_2$D3 та поліморфізмі BclI гена глюкокортикоїдного рецептора у досліджуваних осіб виявлено не було.

Перспективи подальших досліджень. Вивчити зв'язок залежності відповіді на лікування екземи рук інгібіторами кальциневріна від вмісту інтерлейкіну-2 та інтерлейкіну-10.

References

1. Elsner P, Agner T. Hand eczema: treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34: 13-21. PMid: 31860736. doi: 10.1111/jdv.16062

2. Veien NK, Larsen ØP, Thestrup-Pedersen K, Thestrup-Pedersen K, Schou G. Long-term, intermittent treatment of chronic hand eczema with mometasone furoate. *Br J Dermatol*. 1999; 140: 882-886. PMid:10354026 doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02819.x
3. Alomar A, Puig L, Crallardo CM, Valenzuela N. Topical tacrolimus 0.1% ointment (Protopic©) reverses nickel contact dermatitis elucidated by allergen challenge to a similar degree to mometasone furoate 0.1% with greater suppression of late erythema. *Contact Dermatitis*. 2003; 49: 185-188. PMid: 14996065. doi: 10.1111/j.0105-1873.2003.0217.x
4. Freeman AK, Serle J, VanVeldhuisen P, Lind L, Clarke J, Singer G, et al. Tacrolimus ointment in the treatment of eyelid dermatitis. *Cutis*. 2004; 73(4): 267-71. PMID: 15134327
5. Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporine A and FK506. *Immunol Today*. 1992; 13: 136-142. doi: 10.1016/0167-5699(92)90111-J
6. Panhans-Gross A, Novak N, Kraft S, Bieber T. Human epidermal Langerhans cells targets for the immunosupressive macrolide tacrolimus. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107: 345-52. PMid: 11174203. doi: 10.1067/mai.2001.112600
7. Belsito D, Wilson DC, Warshaw E, Fowler J, Ehrlich A, Anderson B, et al. A prospective randomized clinical trial of 0.1% tacrolimus ointment in a model of chronic allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55: 40-6. PMid: 16781290. doi: 10.1016/j.jaad.2006.03.025
8. Saripalli Y, Cradgia E, Belsito D. Tacrolimus ointment 0.1% in the treatment of nickel-induced allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49: 477-82. doi: 10.1067/S0190-9622(03)01826-7
9. Schnopp C, Remling R, Möhrenschlager M, Weigl L, Ring J, Abeck D. Topical tacrolimus (FK506) and mometasone furoate in treatment of dyshidrotic palmar eczema: a randomized observer-blinded trial. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46: 73-7. PMid:11756949. doi: 10.1067/mjd.2002.117856
10. Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ, Elsner P, English J, et al. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014; 1610: 3-79. PMid: 25640512. doi: 10.1111/ddg.12510
11. Held E, Skoet R, Johansen JD, Agner T. The hand eczema severity index (HECSI): a scoring system for clinical assessment of hand eczema. A study of inter- and intraobserver reliability. *Br J Dermatol*. 2005; 152(2): 302-307. PMid: 15727643. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06305.x
12. Sobhan M, Hojati M, Vafaie SY, Ahmadimoghaddam D, Mohammadi Y, Mehrpooya M. The Efficacy of Colloidal Oatmeal Cream 1% as Add-on Therapy in the Management of Chronic Irritant Hand Eczema: A Double-Blind Study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020; 13: 241-251. PMid: 32273745. PMCid: PMC7103792. doi: 10.2147/CCID.S246021
13. Fleury I, Beaulieu P, Primeau M, Labuda D, Sinnett D, Krajinovic M. Characterization of the BclI Polymorphism in the Glucocorticoid Receptor Gene. *Clin Chem*. 2003; 49(9): 1528-1532. PMid: 12928238. doi: 10.1373/49.9.1528
14. Katsarou A, Armenaka M, Vosynioti V, Lagogianni E, Kalogeromitros D, Katsambas A. Tacrolimus ointment 0.1% in the treatment of allergic contact eyelid dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23(4): 382-7. PMid: 19207676. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.03056.x
15. Saripalli Y, Cradgia E, Belsito D. Tacrolimus ointment 0.1% in the treatment of nickel-induced allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49: 477-82. doi: 10.1067/S0190-9622(03)01826-7
16. Lauerma AI, Maibach HI, Granlund H, Erkko P, Kartamaa M, Stubb S. Inhibition of contact allergy reactions by topical FK506. *Lancet.* 1992; 340(8818): 556. PMID: 1380111. doi: 10.1016/0140-6736(92)91757-Y

УДК 616.5-002.2-616.5-002.158.098

ПРИМЕНЕНИЕ ТОПИЧЕСКОГО ТАКРОЛИМУСА У БОЛЬНЫХ С ЭКЗЕМОЙ РУК С УЧЕТОМ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ДЕРМАТОЗА, НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ, СОДЕРЖАНИЯ ВИТАМИНА Д И ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА

Мескаль А. М.

Резюме. *Целью* данного исследования было оценить и сравнить терапевтическую способность 0,1% мази такролимуса для местного применения у пациентов с экземой рук, которые оказались резистентными к лечению глюкокортикоидам с учетом степени тяжести дерматоза, показателей концентраций интерлейкина-17А и интерлейкина-2, содержания витамина Д и генетического полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора.

Материал и методы. Для исследования была использована венозная кровь 143 больных экземой рук в возрасте (42,2±11,1) лет. В исследовании учитывали возраст, пол, индекс массы тела (кг/м^2), привычку курить, концентрацию иммуноглобулина Е (iu/ml), интерлейкина-17А (пг/мл), интерлейкина-2

(пг/мл), 1,25(OH)$_2$D3 (нг/мл), полиморфизм BclI гена глюкокортикоидного рецептора, индекс тяжести экземы рук HECSI. Лицам с легкой и средней степенью тяжести дерматоза был назначен топический глюкокортикоид 0,1% мометазона фуроат, который наносился на пораженные участки кожи рук два раза в сутки в течение 2-х недель. Пациентам с тяжелой степенью экземы рук дополнительно был назначен системный глюкокортикоид – раствор дексаметазона в виде инъекции дозой 8 мг / сутки № 3, затем еще 4 мг / сутки еще на 2 дня. После 2 недель, лицам, которые не имели хорошего ответа на лечение глюкокортикоидами, был назначен такролимус в форме 0,1% мази 2 раза в день в течении 2 недель. Однонуклеотидный полиморфизм BclI (референсный номер - rs41423247) гена глюкокортикоидного рецептора (NR3C1) определяли по методике, описанной ранее (Fleury et al. 2003).

Результаты и выводы. Полученные результаты в предыдущем исследовании показали, что не все люди с экземой рук имели хороший ответ на лечение топическим 0,1% мометазоном фуроат в виде крема, так и системным глюкокортикоидом. Через 2 недели применения топического такролимуса из 51 пациента, которые были нечувствительными к лечению глюкокортикоидам, 39 человека имели хороший ответ на терапию. Концентрация интерлейкина-17А в сыворотке крови таких людей была достоверно ниже, чем у людей, которые не ответили на лечение. Разницы в содержании иммуноглобулина Е, интерлейкина-2, 1,25(OH)$_2$D3 и полиморфизме BclI гена глюкокортикоидного рецептора в исследуемых лиц обнаружено не было.

Ключевые слова: такролимус, экзема рук, глюкокортикоид, интерлейкин-17А, интерлейкин-2.

UDC 616.5-002.2-616.5-002.158.098

Topical Tacrolimus in Patients with Hands Eczema Taking into Account the Severity of Dermatoses, Some Cytokine Profile Indicators, Content of Vitamin D and Genetic Polymorphism of the Glucocorticoid Receptor Gene

Methkal A. M.

Abstract. *The purpose of the study* was to evaluate and compare the therapeutic capacity of 0.1% topical tacrolimus ointment in patients with hand eczema who were resistant to glucocorticoid treatment, taking into account the severity of dermatosis, interleukin-17A and interleukin-2 concentrations, vitamin D and genetic polymorphism of the glucocorticoid receptor gene.

Materials and methods. The venous blood of 143 patients with hand eczema aged (42.2±11.1) years was used in the study. During the patients examination the data on age, sex, body mass index (kg/m^2), body mass index ≥25 kg/m^2 (%), smoking, IgE (iu/ml), interleukin-17A (pg/ml), interleukin-2 (pg/ml), and 1,25(OH)$_2$D3 (ng/ml) were obtained. The Hand Eczema Severity Index was also assessed in each subject. According to the Hand Eczema Severity Index value all patients were divided into three subgroups: mild, moderate and severe eczema. Patients with mild and moderate eczema were appointed topical glucocorticoid 0.1% mometasone furoate cream twice a day for 2 weeks. Patients with severe hand eczema was appointed additionally systemic corticosteroid – a solution of dexamethasone by intramuscular injection at the dose of 8 mg/day No. 3, then another 4 mg/day for other 2 days. After 2 weeks, individuals who did not respond well to glucocorticoid treatment were prescribed tacrolimus 0.1% ointment twice a day for 2 weeks. BclI SNP (rs41423247) of the glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*) was determined using the polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method (Fleury et al. 2003). The statistical analysis was performed using the program SPSS 22.0. The quantitative variables were tested for normal distribution by the Shapiro-Wilk method. The comparisons of the means between the two subgroups were performed using Student's t-test for independent samples. The comparison of the frequencies distribution in the subgroups was performed using the Pearson test. The P value <0.05 was considered as significant.

Results and discussion. Findings in a previous study showed that not all people with hand eczema responded well to treatment with topical 0.1% mometasone furoate cream and systemic glucocorticoid. After 2 weeks of topical tacrolimus, of 51 patients who were not responsive to glucocorticoid treatment, 39 responded well to therapy. The concentration of interleukin-17A in the blood serum of such people was significantly lower than in people who did not respond to treatment.

Conclusion. We did not find any differences in the content of immunoglobulin E, interleukin-2, 1α,25(OH)$_2$D$_3$ and BclI polymorphism of the glucocorticoid receptor gene in the subjects under study.

Keywords: tacrolimus, hand eczema, glucocorticoid, interleukin-17A, interleukin-2.

ORCID and contributionship:
Ahmad Methkal: 0000-0003-1212-1937 [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
Ahmad Methkal
Sumy State University
Family Medicine and Dermatovenerology Department
3, D. Korotchenko St., Sumy 40035, Ukraine
tel: +380542660949, e-mail: methkalam@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/jmbs06.04.105
УДК 616.24-007.241-036.12:612.014.4]-036-092
Радченко О. М., Федик О. В.

КЛІНІЧНО-ПАТОФІЗІОЛОГІЧНЕ ФЕНОТИПУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Метою дослідження було визначити клініколабораторні особливості запальних фенотипів серед пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень, помірним порушенням функції зовнішнього дихання та анемією хронічного захворювання.

Об'єкт та методи. Обстежено 150 пацієнтів із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень та анемією хронічного захворювання, в яких було визначено фенотипи запалення, серед яких найбільшу частку становив нейтрофільний (66/44,0±4,0%), меншу лімфоцитарний (35/23,3±3,4%) та еозинофільний (16/10,7±2,5%). У 33/22,0% хворих фенотип запалення був змішаним і пацієнти були виключені з дослідження. Серед 117 пацієнтів, включених до дослідження, було 67,5% чоловіків та 32,5% жінок середнього (25,6%), похилого (42,7%) та старечого (24,8%) віку. Результати опрацьовано методами варіаційної статистики, поріг істотності $p<0,05$.

Результати. Встановлено, що за аналізом периферійної крові та біохімічними параметрами, незалежно від патофізіологічного характеру запалення, у всіх групах спостерігались помірні порушення функції зовнішнього дихання, нормохромний нормоцитарний характер анемії хронічного захворювання легкого ступеня з активацією усіх компонентів зовнішнього механізму згортання та збільшеним протромбіновим часом та запалення (за підвищенням значень С-реактивного протеїну та серомукоїдів). Нейтрофільний фенотип запалення, у порівнянні з лімфоцитарним та еозинофільним, зустрічався найчастіше, та супроводжувався найбільш вираженим анемічним синдромом, найвищою активністю системного запалення та найбільш вираженим синдромом ендогенної інтоксикації з погіршенням функціонального стану печінки. Лімфоцитарний фенотип запалення виявився другим за частотою, та характеризувався найбільш вираженим нормохромним анемічним синдромом з найбільш вираженою схильністю до гіперкоагуляції та найвищим протромбіновим індексом серед усіх типів запалення, та з високою активністю синдрому запалення. Еозинофільний фенотип запалення зустрічався істотно рідше, ніж нейтрофільний та лімфоцитарний, з найбільш сприятливими характеристиками анемічного синдрому, з невисокою активністю запалення та найменшою вираженістю синдрому ендогенної інтоксикації, однак найвищим вмістом глюкози крові натще на рівні нормо-гіперглікемії.

Висновок. Клініко-патофізіологічне фенотипування хронічного обструктивного захворювання легень дає можливість визначати не лише активність запалення, але й вираженість анемічного синдрому, ендогенної інтоксикації, стану печінки та вуглеводного метаболізму, що має практичне значення як для лікарів, так і для науковців.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, запальні фенотипи хронічного обструктивного захворювання легень, системне запалення, ендогенна інтоксикація, анемія хронічного захворювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри «Метаболічні предиктори перебігу хвороб внутрішніх органів на фоні ожиріння та їх прогностичне значення», № державної реєстрації 0117U001081.

Вступ. Клінічна практика показує, що існуюча класифікація хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) - гетерогенної мультисистемної патології – не повністю задовольняє клініцистів. Тому важливою проблемою сучасної медицини стає групування хворих для виробки засад раціонального лікування, для чого використовується фенотипування [1], тобто виділення основних варіантів на підставі клінічних та лабораторних характеристик [2, 3, 4]. У 2020 р. науковці почали виступати за включення фенотипів у міжнародні керівництва з ведення ХОЗЛ [5].

Першу спробу фенотипувати ХОЗЛ зробив G. L. Snider у 1989 р. і його підхід використало Американське торакальне товариство у рекомендаціях 1995 р. [5]. Практичного застосування набуло виділення двох фенотипів ХОЗЛ: А (хронічний бронхіт, запальний характер, часті загострення, системні маніфестації та коморбідності) та В (емфізема, легенева гіперінфляція без частих загострень) [4, 5]. За іншими системами у якості критеріїв поділу на фенотипи запропоновано використовувати клінічні (вік пацієнта на початок хвороби, стать, куріння, наявність чи відсутність ожиріння чи кардіоваскулярних хвороб, анемії) чи патофізіологічні (еозинофільне, нейтрофільне, імунне запалення)

ознаки та відповідь на лікування (добра чи рефрактерність, застосування кортикостероїдів) [3, 4, 5, 6]. Ці критерії використовуються ізольовано або у довільних комбінаціях, що дотепер не дозволяє застосовувати їх на практиці. Слід звернути увагу, що у багатьох системах фенотипування ХОЗЛ розглядається невідривно від бронхіальної астми.

Функціональний підхід до фенотипування ХОЗЛ [7] використовує показники функції зовнішнього дихання (ФЗД), поділяючи пацієнтів на 3 фенотипи: 1) важкий перебіг ХОЗЛ з об'ємом форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1) ≤38%, 2) ХОЗЛ середньої важкості з ОФВ1 39-58%, 3) системне ХОЗЛ з подібним помірним обмеженням бронхіальної прохідності та коморбідними станами (ожиріння, цукровий діабет, кардіоваскулярні хвороби, анемія) [5]. Такий поділ включає спочатку характер обмеження ФЗД, а потім акцент на коморбідних станах, що не доцільно змішувати. За іншою системою, на підставі 5-річного спостереження за пацієнтами запропоновано ділити ХОЗЛ на 3 фенотипи залежно від швидкості погіршення функції легень: 1) стабільна легенева функція, 2) повільне зменшення легеневої функції (ОФВ1 на 30 мл/рік), 3) швидка втрата легеневої функції (ОФВ1 на 60 мл/рік) [8].

Перспективним є фенотипування за коморбідністю - ожирінням, кардіоваскулярними хворобами, анемією, цукровим діабетом тощо. Фенотип ХОЗЛ з ожирінням характеризувався істотно частішою та більш вираженою легеневою недостатністю, вищою коморбідною обтяженістю за індексом Чарлсона з нижчим 10-річним виживанням, гіршою якістю життя, активацією запального синдрому, зниженням адаптаційних можливостей організму [9]. Окремим клінічним фенотипом ХОЗЛ слід вважати ХОЗЛ з анемією хронічного захворювання, оскільки, за власними даними, анемічний синдром у пацієнтів з ХОЗЛ характеризувався активацією запалення з істотним збільшенням нейтрофілів, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивного протеїну (СРП), загального фібриногену, серомукоїдів та інтегральних гематологічних індексів, а також гіршою оксигенацією крові, нижчими ємнісними та швидкісними показниками ФЗД [10].

Не менш важливим для визначення тактики лікування є патофізіологічне фенотипування за характером запалення: нейтрофіл-асоційоване бактерійне (найчастіший тип, пацієнти добре відповідають на антибіотики), еозинофіл-асоційоване алергічне (внаслідок вивільнення ІЛ-33 з епітеліальних клітин, пацієнти добре відповідають на глюкокортикоїди) та лімфоцит-асоційоване імунне [11].

Однак одночасне застосування клінічного коморбідністного, функціонального та патофізіологічного запального фенотипування не вивчалось, що стало підставою для даного дослідження.

Мета дослідження. Визначити клініко-лабораторні особливості запальних фенотипів серед пацієнтів з ХОЗЛ, помірним порушенням функції зовнішнього дихання та анемією хронічного захворювання (АХЗ).

Матеріал та методи дослідження. За стандартним протоколом обстежено 150 пацієнтів із загостренням ХОЗЛ та АХЗ, які знаходились на стаціонарному лікуванні терапевтичних відділеннях 5-ї Львівської міської клінічної лікарні та 1-ї Львівської міської клінічної лікарні ім. Князя Лева, в яких визначено фенотип запалення: нейтрофільний (66/44,0±4,0%), лімфоцитарний (35/23,3±3,4%), еозинофільний (16/10,7±2,5%). У 33/22,0% хворих фенотип запалення був змішаним і пацієнти виключені з дослідження. Таким чином, серед 117 пацієнтів, включених до дослідження, було 67,5% чоловіків та 32,5% жінок середнього (25,6%), похилого (42,7%) та старечого (24,8%) віку.

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Діагноз ХОЗЛ встановлювали згідно Наказу МОЗ України №555 від 27.06.2013 та рекомендацій GOLD (2020); критеріями АХЗ були зниження гемоглобіну, нормо-гіпохромія, нормо-мікроцитарність, знижені-нормальні рівні заліза та насичення трансферину.

Результати опрацьовані методами варіаційної статистики - після перевірки на нормальність розподілу використовували параметричні методи, результати подані як M±m, міжгрупові відмінності визначені за t-критерієм Стьюдента, значення $p<0,05$ вважали статистично значущим.

Результати дослідження. Встановлено, що за характеристиками периферійної крові та біохімічними параметрами незалежно від патофізіологічного характеру запалення у всіх групах спостерігались помірні порушення ФЗД, нормохромний нормоцитарний характер АХЗ легкого ступеня з активацією усіх компонентів зовнішнього механізму згортання (за тромбоцитозом (>320 Г/л) та збільшеним протромбіновим часом (>14с)) та

Рис. 1 – Фенотипи запалення у пацієнтів з ХОЗЛ та анемією

запалення (за підвищенням значень СРП (>5мг/л) та серомукоїдів (>0,4 од.)).

Нейтрофільний фенотип запалення серед пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ зустрічався найчастіше (**рис. 1**). Він супроводжувався вираженим анемічним синдромом з мінімальною кількістю еритроцитів (3,57± ±0,07 Т/л) та мінімальним їх розміром - нормомікроцитарність (MCV: 78,46±3,64 фл); найвищою активністю системного запалення (за максимальною кількістю лейкоцитів (8,43±0,4 Г/л), максимальним значенням ШОЕ (18,73±0,48 мм/год, $p_{нейтроф-еозин}$<0,05) та збільшенням загального фібриногену понад норму (4,92±0,87 г/л)); найбільш вираженим синдромом ендогенної інтоксикації (за максимальними креатиніном та сечовиною (92,61±4,36 проти 79,12±4,85 мкмоль/л та 7,99±0,98 проти 5,55±0,62 ммоль/л, обидва $p_{нейтроф-еозин}$<0,05)). Крім того, саме нейтрофільне запалення супроводжується погіршенням функціонального стану печінки, свідченням чого були найвищі рівні загального білірубіну (15,78 ± ±3,77 мкмоль/л) з порушенням співвідношення прямого та непрямого білірубіну у бік переваги прямого (53,3%, а не 25%, як у нормі) та максимальні значення активності обох трансаміназ (АСТ: 25,12±5,21 ммоль/(год*л), АЛТ:19,93± ±4,07 ммоль/(год*л)); однак гіперкоагуляція була найменш вираженою серед усіх фенотипів запалення (мінімальний протромбіновий індекс (92,62±2,39%) та максимальний протромбіновий час (17,00±0,48 с)).

Другим за частотою виявився лімфоцитарний фенотип запалення (23,3%, $p_{нейтроф-лімф}$<0,05; **рис. 1**), який характеризувався найбільш вираженим нормохромним анемічним синдромом за мінімальною кількістю гемоглобіну (102,51± ± 2,50 г/л; $p_{лімф-еоз}$<0,05), найменшим колірним показником (0,88±0,03), мінімальними значеннями середньої кількості гемоглобіну в еритроцитах (MCH: 29,29±1,13 пг) та середньої концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC: 30,14±1,48 г/дл), найменшою шириною розподілу еритроцитів (RDW: 28,45±10,28%). Це відбувалося поряд з найбільш вираженою схильністю до гіперкоагуляції (за надмірним максимальним тромбоцитозом (561,0±143,0 Г/л) та найвищим протромбіновим індексом серед усіх типів запалення (101,34±2,07%)) та з високою активністю синдрому запалення (високе ШОЕ (17,00±2,14 мм/год, $p_{лімф-еоз}$<0,05), максимальні значеннями СРП (10,88±1,38 мг/л) та серомукоїдів (0,66±0,12 од.)).

Еозинофільний фенотип запалення зустрічався серед пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ істотно рідше, ніж нейтрофільне та лімфоцитарне – у 10,7% (обидва p<0,05; **рис. 1**). Цей фенотип характеризувався найбільш сприятливими характеристиками анемічного синдрому за максимальними значеннями гемоглобіну (112,00±3,06 г/л, $p_{лімф-еоз}$<0,05), колірного показника (0,95±0,04), розмірів еритроцитів (в межах нормоцитарності MCV: 84,40±2,71 фл), середньої кількості гемоглобіну в еритроцитах (MCH: 31,58±1,30 пг), середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (MCHC: 32,37±1,19 г/дл), розподілу еритроцитів (RDW: 32,30±10,92%). Це асоціювалось з невисокою активністю запалення (мінімальні значення ШОЕ (11,06±1,57 мм/год), загального фібриногену (2,49±0,47 г/л) та С-реактивного протеїну (10,13±1,49 мг/л)); найменшою вираженістю синдрому ендогенної інтоксикації (мінімальні креатинін (79,12± ±4,85 мкмоль/л) та сечовина (5,55±0,62 ммоль/л), обидва $p_{еоз-нейтроф}$<0,05), однак найвищим вмістом глюкози крові натще на рівні нормо-гіперглікемії (5,28±0,63 ммоль/л).

Обговорення отриманих результатів. Проведене проспективне дослідження дало можливість виявити важливість фенотипування пацієнтів з ХОЗЛ [2, 7, 11] не тільки за патофізіологічним характером запального процесу [3, 4], а й за такою важливою клінічною ознакою як АХЗ. Була підтверджена думка науковців про те, що найчастішим типом запалення і у пацієнтів з АХЗ було нейтрофільне запалення [4], що характеризувалося не тільки найвищою активністю системного запалення, а додатково вираженими анемічним синдромом, ендогенною інтоксикацією та погіршенням функціонального стану печінки. Це вимагає оптимізації стратегії лікування з врахуванням гепатотоксичності медикаментів. Описаний в літературі лімфоцитарний фенотип запалення [4] у пацієнтів з анемічним синдромом був на другому місці за частотою і мав також певні особливості - схильність до гіперкоагуляції та надмірну активацію системного запалення. Саме такі пацієнти потребують активного протизапального лікування із застосуванням масивних доз глюкокортикоїдів, що може зменшити і вираженість анемічного синдрому, а також розгляду доцільності застосування протитромбоцитарних препаратів. Еозинофільний характер запалення за даними літератури досліджений найменше і його особливості дотепер не визначені [2, 11]. Ймовірно, це зумовлено тим, що згідно отриманих в даному дослідженні даними, серед пацієнтів з АХЗ він зустрічався з мінімально частотою. Такий фенотип характеризувався помірним вираженням анемічного, запального та

інтоксикаційного синдромів, однак найвищим вмістом глюкози крові, що потребує уваги до таких пацієнтів з метою пошуку прихованих порушень вуглеводного метаболізму.

Таким чином, запальні фенотипи ХОЗЛ з анемією дають можливість визначати не лише активність запалення, але й вираженість анемічного синдрому, ендогенної інтоксикації, стану печінки та вуглеводного метаболізму, що має значення для клініки.

Висновки

1. За даними літератури, фенотипування ХОЗЛ здійснюється за клінічними та функціональними критеріями, коморбідністю та характеристиками запалення.
2. За власними результатами обстеження 117 пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ, нейтрофільний фенотип запалення зустрічався у 44,0%, характеризувався вираженим анемічним синдромом, найвищою активністю системного запалення та ендогенної інтоксикації, погіршенням функціонального стану печінки.
3. Для лімфоцитарного фенотипу запалення (23,3%) були притаманні найбільш виражений анемічний синдром; виражена схильність до гіперкоагуляції та висока активність запалення.
4. Еозинофільний фенотип запалення (10,7%) характеризувався найбільш сприятливими характеристиками анемічного синдрому, невисокою активністю запалення та ендогенної інтоксикації, найвищим вмістом глюкози крові.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується дослідити запальні фенотипи ХОЗЛ за умов ХОЗЛ з ожирінням.

References

1. Raskin J, Marks T, Miller A. Phenotypes and characterization of COPD: A Pulmonary rehabilitation perspective. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018; 38(1): 43-48. doi: 10.1097/HCR.0000000000000271
2. Guerreiro I, Soccal PM. [COPD and phenotypes]. *Rev Med Suisse*. 2019; 15(671): 2082-2086. [French]. PMID: 31742938
3. Segal LN, Martinez FJ. Chronic obstructive pulmonary disease subpopulations and phenotyping. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(6): 1961-1971. PMID: 29884286. PMCID: PMC5996762. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.035
4. Zhou A, Zhou Z, Zhao Y, Chen P. The recent advances of phenotypes in acute exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 1009-1018. PMID: 28392685. PMCID: PMC5375638. doi: 10.2147/COPD.S128604
5. Corlateanu A, Mendez Y, Wang Y, Garnica RJA, Botnaru V, Siafakas N. Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art. *Pulmonology*. 2020; 26(2): 95-100. PMID: 31740261. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019. 10.006
6. Tal S, Adir Y, Stein N, Shalom H, Lache O, Levy A, et al. COPD Exacerbator Phenotype is Inversely Associated with Current Smoking But Not with Haptoglobin Phenotype. *Isr Med Assoc J.* 2019; 21(1): 19-23. PMID: 30685900
7. Lange P, Halpin DM, O'Donnell DE, MacNee W. Diagnosis, assessment, and phenotyping of COPD: beyond FEV1. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 3-12. PMID: 26937185. PMCID: PMC4765947. doi: 10.2147/COPD.S85976
8. Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, *et al.* Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185(1): 44-52. PMID: 22016444. doi: 10.1164/rccm.201106-0992OC
9. Radchenko OM, Pylypiv LI, Zhukov V. Testuvannya funktsiyi lehen za rivnyamy leptynu u patsiyentiv iz khronichnoyu obstruktyvnoyu khvoroboyu lehen [Testing the function of the lungs by levels of leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhurnal osvity, zdorov'ya ta sportu*. 2017; 7(3): 231-238. [Ukrainian]
10. Radchenko OM, Fedyk OV, Filipyuk AL, Zenin VV. Anemiya khronichnoho zakhvoryuvannya (AKhZ) pry sertseviy ta dykhalniy nedostatnostyi: porivnyalnyi analiz [Anemia of chronic disease (AHZ) in cardiac and respiratory insufficiency: comparative analysis]. *Polskyi zhurnal prykladnykh nauk*. 2020; 5(2): 26-29. [Ukrainian]. doi: 10.34668/PJAS.2019.5.2.05
11. Brightling C, Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur Respir J*. 2019; 54(2): 1900651. PMID: 31073084. doi: 10.1183/13993003.00651-2019

УДК 616.24-007.241-036.12:612.014.4]-036-092

КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ФЕНОТИПИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Радченко А. Н., Федик О. В.

Резюме. *Целью* данного исследования было определить клинико-лабораторные особенности воспалительных фенотипов среди пациентов с хроническим обструктивным заболеваниям легких, умеренным нарушением функции внешнего дыхания и анемией хронического заболевания.

Объект и методы. Обследовано 150 пациентов с обострением хронического обструктивного заболевания легких и анемией хронического заболевания, у которых были определены фенотипы воспаления, среди которых наибольшую долю составлял нейтрофильный (66/44,0±4,0%), меньше лимфоцитарный (35/23,3±3 4%) и эозинофильный (16/10,7±2,5%). У 33/22,0% больных фенотип воспаления был смешанным, и пациенты были исключены из исследования. Среди 117 пациентов, включенных в исследование, было 67,5% мужчин и 32,5% женщин среднего (25,6%), пожилого (42,7%) и старческого (24,8%) возраста. Результаты обработаны методами вариационной статистики, порог существенности p <0,05.

Результаты. Установлено, что по анализу периферической крови и биохимическими параметрами, независимо от патофизиологического характера воспаления, во всех группах наблюдались умеренные нарушения функции внешнего дыхания, нормохромный нормоцитарный характер анемии хронического заболевания легкой степени с активацией всех компонентов внешнего механизма свертывания и увеличенным протромбиновым временем, и воспаления (с повышением значений С-реактивного протеина и серомукоидов). Нейтрофильный фенотип воспаления, по сравнению с лимфоцитарным и эозинофильным, встречался чаще, и сопровождался более выраженным анемическим синдромом, высокой активностью системного воспаления и наиболее выраженным синдромом эндогенной интоксикации с ухудшением функционального состояния печени. Лимфоцитарный фенотип воспаления оказался вторым по частоте, и характеризовался наиболее выраженным нормохромным анемическим синдромом с наиболее выраженной склонностью к гиперкоагуляции и высоким протромбиновым индексом всех типов воспаления, и с высокой активностью синдрома воспаления. Эозинофильный фенотип воспаления встречался существенно реже, чем нейтрофильный и лимфоцитарный, с наиболее благоприятными характеристиками анемического синдрома, с невысокой активностью воспаления и наименьшей выраженностью синдрома эндогенной интоксикации, однако самым высоким содержанием глюкозы крови натощак на уровне нормо-гипергликемии.

Вывод. Клинико-патофизиологическое фенотипирование хронического обструктивного заболевания легких дает возможность определять не только активность воспаления, но и выраженность анемического синдрома, эндогенной интоксикации, состояния печени и углеводного обмена, что имеет практическое значение как для врачей, так и для ученых.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевания легких, воспалительные фенотипа хронического обструктивного заболевания легких, системное воспаление, эндогенная интоксикация, анемия хронического заболевания.

UDC 616.24-007.241-036.12:612.014.4]-036-092

Clinical and Pathophysiological Phenotyping of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Radchenko O. M., Fedyk O. V.

Abstract. *The purpose of the study* was to determine the clinical and laboratory features of inflammatory phenotypes among patients with chronic obstructive pulmonary disease, moderate respiratory failure and anemia of chronic disease.

Materials and methods. The study included 150 patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and chronic anemia, in which inflammatory phenotypes were identified, among which the largest share was neutrophilic (66/44.0±4.0%), less lymphocytic (35/23.3±3.4%) and eosinophilic (16/10.7±2.5%). In 33/22.0% of patients, the inflammatory phenotype was mixed and patients were excluded from the study. Among 117 patients included in the study, 67.5% were men and 32.5% were middle-aged (25.6%), elderly (42.7%) and senile (24.8%). The results were processed by the methods of variation statistics, the materiality threshold p <0.05.

Results and discussion. It was established, that peripheral blood analysis and biochemical parameters, regardless of the pathophysiological nature of inflammation in all groups showed moderate dysfunction of external respiration, normochromic normocytic nature of mild chronic anemia with activation of all components

of the external coagulation mechanism and increased prothrombin time and inflammation activation (by C-reactive protein and seromucoids). The neutrophilic phenotype of inflammation, in comparison with lymphocytic and eosinophilic, was the most common and was accompanied by the most pronounced anemic syndrome, the highest activity of systemic inflammation and the most pronounced syndrome of endogenous intoxication with deterioration of liver function. The lymphocytic phenotype of inflammation was the second widespread and was characterized by the most pronounced normochromic anemic syndrome with the most pronounced predisposition to hypercoagulation (the highest prothrombin index) with high activity of the inflammatory syndrome. The eosinophilic phenotype of inflammation was significantly less common than the neutrophilic and lymphocytic with the favorable characteristics of the anemic syndrome and with low inflammatory activity and the small activity of endogenous intoxication but the highest fasting blood glucose level as normo-hyperglycemia.

Conclusion. Clinical and pathophysiological phenotyping of chronic obstructive pulmonary disease makes it possible to determine not only the activity of inflammation, but also the severity of anemic syndrome, endogenous intoxication, liver status and carbohydrate metabolism, which is of practical importance for both physicians and scientists.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, inflammatory phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease, systemic inflammation, endogenous intoxication, anemia of chronic disease.

ORCID and contributionship:
Olena M. Radchenko: 0000-0003-1108-963X[A,E,F]
Olia V. Fedyk: 000-0001-7550-3831[B,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
Olena M. Radchenko
Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Department of Internal Medicine №2
69, Pekarska St., Lviv 79010, Ukraine
tel: +380679396439; e-mail: Olradchenko@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/jmbs06.04.111
УДК 616.37-002-006.327-073
Ратчик В. М., Турицька Т. Г., Олійников Г. В.

ІНВАЗИВНА ТА НЕІНВАЗИВНА ДІАГНОСТИКА ФІБРОЗУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ З УСКЛАДНЕНИМИ ФОРМАМИ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Дніпровський національний університет ім. Олеся Гончара,
Дніпро, Україна

Мета. Виявити закономірності змін стану паренхіми підшлункової залози у хворих з ускладненими формами хронічного панкреатиту з оцінкою діагностичної ефективності зсувноволнової еластометрії (графії).

Матеріали та методи. За період з 2006 по 2018 рр. обстежено 58 пацієнтів з ускладненими формами хронічного панкреатиту. Вік хворих у середньому дорівнював (47,1±3,2) роки. Анамнез захворювання складав від 3 до 15 років. Морфометричні дослідження виконані на матеріалі зрізів біопсій підшлункової залози, отриманих під час оперативних втручань. Ультразвукова еластометрія та еластографія паренхіми підшлункової залози проводилися транскутанним доступом методом зсувної хвилі в режимі Shear Wave Elastography. Узгодженість програмного забезпечення оцінювалася за характером колірного картування.

Результати. Морфометрія об'ємних частин структурних компонентів підшлункової залози показала, що з розвитком ускладненого хронічного панкреатиту відзначається збільшення площі фіброзної тканини та зменшення площі ацинарних компонентів. Доказом цього є сильний зворотній взаємозв'язок між ступенем фіброзу та об'ємною часткою ацинарної тканини (r= -0,83; p <0,05), а також прямий зв'язок між ступенем фіброзу та об'ємною часткою сполучної тканини (r=0,61; p <0,05). Якщо при фіброзі III ступеню ацинарна тканина займала (25,39±2,01) %, сполучна – (64,33±3,85) %, жирова – (6,42±4,48) %, то при фіброзі IV ступеню відмічали наступне: частка ацинарної тканини становила всього лише (2,86±0,76) %, сполучної – (74,11±4,17) %, а (20,14±4,29) % складала жирова тканина. Такі прояви свідчили про важкі незворотні зміни зовнішньо секреторної функції підшлункової залози. При оцінці змін жорсткості паренхіми підшлункової залози з поглибленням процесів фіброзування та даними транскутанної зсувнохвильової еластографії встановлено, що ступінь фіброзу за морфологічною оцінкою корелював зі ступенем фіброзу за даними транскутанної зсувнохвильової еластографії, r=0,71; p <0,05.

Висновки. Таким чином, об'єктивізація показників транскутанної зсувнохвильової еластографії підшлункової залози на основі кореляції гістологічних та морфометричних показників структурних змін патологічного процесу і даних транскутанної зсувнохвильової еластографії r=0,71; p <0,05, дозволяє вважати транскутанну зсувнохвильову еластографію перспективним і достовірнім методом неінвазивної діагностики фіброзу при хронічному панкреатиті.

Ключові слова: підшлункова залоза, фіброз, морфометрія, соноеластометрія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно з планом науково-технічної роботи кафедри загальної медицини з курсом фізичної терапії Дніпровського національного університету ім. Олеся Гончара; є фрагментом дослідження «Моніторинг стану здоров'я населення Дніпропетровської області з аналізом клініко-лабораторних показників», № державної реєстрації 0119U101044.

Вступ. Хронічний панкреатит (ХП) – це прогресуюче фібро-запальне захворювання, яке традиційно діагностується на кінцевій стадії, із загальною поширеністю від 5 до 12 на 100 000 населення [1, 2]. За сучасним уявленням фіброз підшлункової залози (ПЗ) є домінуючим зворотним патологічним станом та діагностично значущим фактором при ранньому хронічному панкреатиті й викликає важкі ускладнення в кінцевій стадії цього захворювання [3]. Також встановлено, що регулюють процеси фіброзу підшлункової залози зірчасті клітини [4]. Фіброз підшлункової залози все більше визнається ключовим чинником, що визначає патогенез, реакцію терапії та прогресування захворювання хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози [5]. Фіброз та атрофія підшлункової залози – два основних патологічних маркери змін при ХП [6].

З огляду на це, поєднання еластографії з еластометрією є найбільш чутливим діагностичним методом виявлення паренхіматозного фіброзу підшлункової залози, а базове дослідження фіброзу підшлункової залози просунулося вперед до з'ясування патогенезу та пошуку можливих терапевтичних засобів [5, 7, 8]. У даний час існують гістологічні та негістологічні підходи для діагностики фіброзу ПЗ. Локалізація зображення фіброзу

тканин підшлункової залози цінна перед біопсією, оскільки фіброзна зміна, ймовірно, є вогнищевою. Серед методів не гістологічної діагностики фіброзу ПЗ транскутанна зсувнохвильова еластографія в режимі Shear Wave Elastography (SWE) вважається перспективним інструментом для визначення ступеня тяжкості захворювання [9, 10]. Жорсткість тканини оцінювалась шляхом вимірювання ступеня деформації швидкості поширення поперечної хвилі, створюваної імпульсом акустичного випромінення [10].

У той же час проблема справжньої здатності зображення SWE при хронічному панкреатиті та об'єктивізації даних не є повністю проаналізованою [5] та далекою від остаточного вирішення, що дає підґрунтя для подальшого наукового пошуку.

Мета дослідження. Виявлення закономірностей змін стану паренхіми ПЗ у хворих з ускладненими формами хронічного панкреатиту з оцінкою діагностичної ефективності зсувноволнової еластометрії (графії).

Матеріал та методи дослідження. Під спостереженням знаходилось 58 пацієнтів з ускладненими формами ХП, яким проводили комплексне обстеження та оперативне лікування за період з 2006 по 2018 рр. у відділенні хірургії органів травлення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Жінок було 11 (19 %), чоловіків – 47(81 %). Вік хворих у середньому дорівнював (47,1±3,2) роки. Анамнез захворювання складав від 3 до 15 років. Діагноз та ознаки хронічного панкреатиту були верифіковані за даними комп'ютерної томографії з болюсним контрастуванням і під час гістологічного дослідження біоптатів тканини підшлункової залози, отриманих в момент оперативних втручань. Характер ускладнень, що виникали у результаті змін в ПЗ, визначав форму ХП. Особливості патології відповідали класифікації ХП О. О. Шалімова (1988) в модифікації В. М. Копчака і співавт. [11]: 1. Фіброзний ХП без протокової гіпертензії та дилатації протока ПЗ. 2. Фіброзний ХП з протоковою гіпертензією та дилатацією головної панкреатичної протоки (ГПП) ПЗ. 3. Фіброзно-дегенеративний панкреатит, ускладнений: а) кальцинозом ПЗ; б) утворенням псевдокісти; в) утворенням панкреатичної нориці; г) утворенням абсцесу ПЗ.

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Основою морфологічних досліджень були інтраопераційні біоптати ПЗ з голівки, тіла та хвостової частини органу при хронічному панкреатиті та його ускладненнях. Морфометричні дослідження проводили на матеріалі зрізів, забарвлених за Маллорі у модифікації Слінченко, що фотографувалися при збільшенні х40, х100 та х200 світлового мікроскопа XSP-139TP («Ulab», Україна) фотоапаратом «Canon Power Shot A630» (Japan). Ділянки паренхіми ПЗ, сполучної, жирової тканини, протоків та острівців Лангерганса були виділені та виміряні за допомогою програмного забезпечення ImageJ 1.45S («National Institutes of Health», USA).

При збільшенні світлового мікроскопа х40 ділянки фотографії включали 90,0-100,0 % біоптату. Після додаткового калібрування на вимірювальній сітці з ціною поділки 1μм відбувався вимір площі видимих острівців Лангерганса, області сполучної та ацинарної тканини, а також вогнищ ліпоматозу. Морфологічну оцінку ступеня фіброзу ПЗ при ХП проводили за M. Stolte [12]. При цьому класифікували дифузний або сегментарний фіброз, який поділяли на наступні ступені: ступінь I – легкий фіброз (перилобулярний фіброз з легкою атрофією, або без атрофії екзокринної паренхіми); ступінь II – помірний фіброз (фіброз розповсюджується в частки ПЗ; супроводжується помірною атрофією екзокринної паренхіми); ступінь III – високий ступінь фіброзу (зони інтралобулярного фіброзу, зливаючись, формують широкі поля фіброзу; типова тяжка атрофія екзокринної паренхіми); ступінь IV – повний фіброз (значна фіброзна трансформація ПЗ з повною деструкцією екзокринної паренхіми) [13].

Ультразвукова еластометрія та еластографія паренхіми ПЗ проводилася транскутанним доступом методом зсувної хвилі в режимі SWE за допомогою датчика для конвексного сканування частотою 1-5 Мгц при використанні ультразвукового сканера Premium-класу Ultima PA Expert (Radmir, Україна). Консистенцію ПЗ оцінювали за характером кольорового картування та його розподілу за кольоровою шкалою «blue-green-yellow-redcolor» [14]. Ступінь «жорсткості» тканини ПЗ по SWE вимірювали в кПа. Контрольну групу склали 15 осіб з нормальною ПЗ у яких не було ознак ХП.

Результати дослідження. У біоптатах ПЗ хворих, з тривалістю перебігу ХП до 5 років, сполучна тканина, починаючись від області проток, заповнювала простір між часточками без помітного руйнування ацинарної тканини, що відповідало I ступеню фіброзу ПЗ (**рис. 1 А**). Найбільш помітними при морфологічному дослідженні біоптатів були зміни протокової системи, коли частина

проток великого калібру була звужена за рахунок склерозування стінки. У хворих з II ступенем фіброзу ПЗ ознаки порушення відтоку панкреатичних ферментів компенсувалися розширенням частини проток (**рис. 1 Б**).

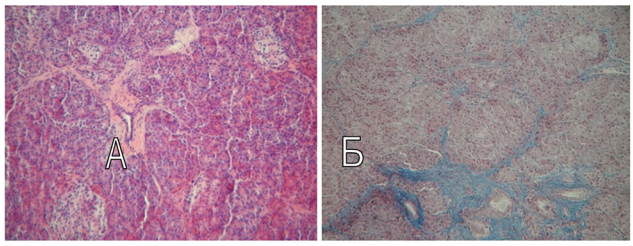

Рис. 1 – **А** - міжчасточковий фіброз на тлі помірної лімфоплазмоцитарної інфільтрації. Протоки розширені, склерозовані. Великі та середні острівці Лангерганса рівномірно розподілені. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення х200; **Б** - фіброзна тканина огортає судини та розширені протоки, не проникаючи в часточки. Забарвлення за Маллорі в модифікації Слінченка. Зб. х200

Аналіз біоптатів ПЗ хворих з тривалим перебігом ХП (понад 5 років) показав, що спостерігалося одночасне розширення великих проток та проліферація дрібних проток, часто у тісному сусідстві з ендокринними острівцями. Серед фіброзної тканини у великій кількості визначалися міжчасточкові протоки, вистелені диспластичним епітелієм, з ділянками епідермоїдної метаплазії, що відповідало III ступеню фіброзу ПЗ (**рис. 2 А, Б**).

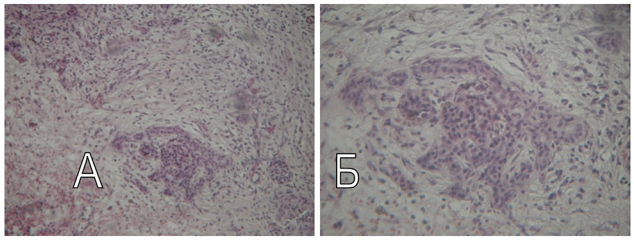

Рис. 2 - Проліферація міжчасточкових проток з дисплазією епітелія на тлі атрофії ацинарної тканини та вираженого фіброзування підшлункової залози. **А** - забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення х100; **Б** - забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. х200

Серед перших ознак структурного порушення ацинарної системи ПЗ було проростання фіброзної тканини, яка огортала судини та протоки, всередину часточок. При тривалому перебігу ХП фіброзна тканина займала найбільшу частину біоптату і була представлена стелатними клітинами з характерними веретеноподібними ядрами, які формували строму сполучної тканини, та відкладеннями колагену.

Однією з важливих ознак подальшого прогресування ХП, поряд з фіброзом, була атрофія ацинарної тканини. Вона характеризувалась зменшенням відносної площі ацинусів, руйнуванням окремих ацинарних клітин як за рахунок некрозу (із залученням клітин запалення), так і за рахунок апоптозу.

Субтотальна фіброзна трансформація ПЗ (фіброз та атрофія більше 75,0 % залози) зустрічалась в 9,7 % випадків. При цьому залишки ацинарної тканини часточок перебували у стані гіперсекреції, відмічались вогнища жирової дистрофії ацинарних клітин. Фіброзна тканина огортала судини та протоки, заміщувала цілі часточки (**рис. 3 А, Б**). Окремі часточки містили ендокринні острівці, простір між ними був заповнений рясно васкуляризованою пухкою фіброзною тканиною. Інші часточки були практично повністю атрофовані та заміщені щільною фіброзною тканиною, яка містила незначну кількість малих лімфоцитів.

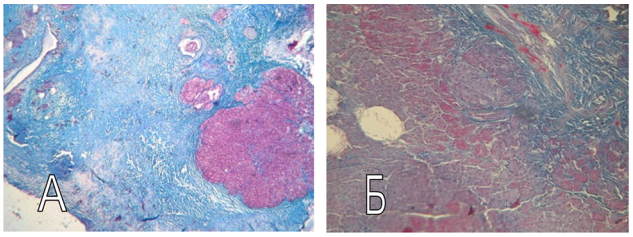

Рис. 3 - Субтотальна фіброзна трансформація підшлункової залози. **А** - виражений міжчасточковий фіброз, без ознак інфільтрації. Протоки значно розширені, острівці Лангерганса зустрічаються рідко, нерівномірно. Забарвлення за Маллорі в модифікації Слінченка. Зб. х100; **Б** - залишки деформованої частки. Забарвлення за Маллорі в модифікації Слінченка. Зб. х40

При тотальній фіброзній трансформації ПЗ фіброзна тканина повністю заміщала ацинарну, огортала залишки інтрачасточкової протокової системи та ендокринних острівців Лангерганса (**рис. 4 А**). Ці зміни у більшості випадків були дифузними та відповідали IV ступеню фіброзу ПЗ (**рис. 4 Б**).

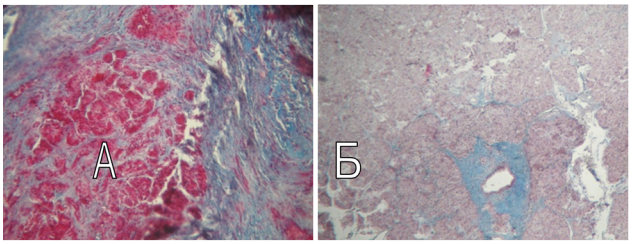

Рис. 4 - Тотальна фіброзна трансформація. Фіброз ПЗ IV ступеню. **А** - ріст фіброзної тканини в глибину часточок. **Б** - осередки вираженого фіброзування навколо проток. Забарвлення за Маллорі в модифікації Слінченка. Зб. х100

Тотальна та субтотальна атрофія ацинарної тканини супроводжувалася гіпертрофією нервових стовбурів, що лежало в основі стійкого резистентного до знеболюючої терапії больового синдрому.

При цьому, у більшості випадків відмічалося хронічне здавлення гіпертрофованих нервових стовбурів фіброзною тканиною.

Встановлено, що у хворих з III ступенем фіброзу перехід процесу на нервові структури спостерігався у 25,0 % випадків, а у хворих із IV ступенем зазначена тенденція була характерною ознакою для 55,5 % пацієнтів, що свідчило про прогресування захворювання **(рис. 5, А, Б)**.

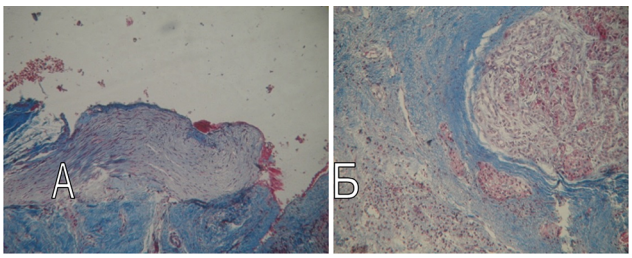

Рис. 5 - Нервові волокна оточені фіброзною тканиною та лімфоцитарними скупченнями: **А** - гіпертрофія та фіброзування нервових стовбурів; **Б** - тканинна еозинофілія, численні скупчення малих лімфоцитів близько нервових стовбурів, судин середнього та дрібного калібру. Забарвлення за Маллорі в модифікації Слінченка. Зб. х100

Вивчення об'ємних частин структурних компонентів ПЗ показало, що з розвитком ускладненого ХП відзначається збільшення площі фіброзної тканини та зменшення площі ацинарних компонентів. Так при I ступеню фіброзу ПЗ об'ємна частка ацинарної тканини становила (84,46±4,53) % від загальної площі, ендокринної – (3,08±1,14) %, сполучної – (11,77±3,59) %, жирова тканина була відсутня; при II ступеню ацинарна тканина займала (63,79±3,61) %, ендокринна – (2,51±0,63) %, сполучна – (29,13±3,13) %, жирова – (0,68±0,68) %; при III ступеню ацинарна тканина займала (25,39±2,01) %, ендокринна – (1,38±0,32) %, сполучна – (64,33±3,85) %, жирова – (6,42±4,48) %; при IV ступеню частка ацинарної тканини було всього лише (2,86±0,76) %, ендокринної – (1,35±0,31) %, сполучної – (74,11±4,17) %, а жирової – (20,14±4,29) %. Виявлено сильний зворотній взаємозв'язок між ступенем фіброзу та об'ємною часткою ацинарної тканини (r= -0,83; p <0,05), а також прямий зв'язок між ступенем фіброзу та об'ємною часткою сполучної тканини (r=0,61; p <0,05), **(табл. 1)**.

Таблиця 1 – об'ємна частка структурних елементів ПЗ залежно від ступеню фіброзу ПЗ

Ступінь фіброзу	Сполучна тканина (%)	Жирова тканина (%)	Екзокринна тканина (%)	Ендокринна тканина (%)
I ступінь фіброзу (n=7)	11,77±3,59	0	84,46±4,53	3,08±1,14
II ступінь фіброзу (n=12)	29,13±3,13	0,68±0,68	63,79±3,61	2,51±0,63
III ступінь фіброзу (n=29)	64,33±3,85	6,42±4,48	25,39±2,01	1,38±0,32
IV ступінь фіброзу (n=10)	74,11±4,17	20,14±4,29	2,86±0,76	1,35±0,31

Оцінка змін жорсткості паренхіми ПЗ при поглибленні процесів фіброзування вивчалася при зіставленні даних соноеластометрії з результатами гістологічного дослідження біоптатів ПЗ, **(табл. 2)**.

Таблиця 2 – показники соноеластометрії ПЗ в залежності від ступеню фіброзування при ХП, (M±m)

Група хворих	Анатомічні відділи ПЗ (mean), кПа		
	головка ПЗ	тіло ПЗ	хвіст ПЗ
Нормальна ПЗ (n=15)	4,05±0,33	3,86±0,46	3,73±0,53
I ступінь фіброзу ПЗ (n=7)	5,06±0,22*	5,89±0,67	6,62±0,84
II ступінь фіброзу ПЗ (n=12)	5,47±0,31*	6,51±0,48	7,02±0,96
III ступінь фіброзу ПЗ (n=29)	5,30±0,35	6,29±0,49	7,33±0,88
IV ступінь фіброзу ПЗ (n=10)	9,81±1,55*	8,12±0,62*	8,17±1,80*

Примітка: * – p <0,05 – достовірна різниця анатомічних відділів ПЗ між нормальною ПЗ та ПЗ з фіброзною трансформацією.

Демонстрація сканів у кольоровому діапазоні відображена на **рис. 6.**

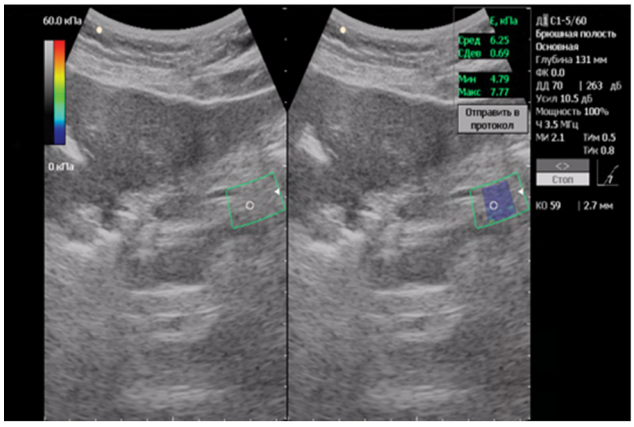

Рис. 6 - Зсувнохвильова еластографія тіла ПЗ у пацієнта с фіброзним ХП. SWE в зелено-блакитному кольорі (4,79-7,77 кПа)

При зіставленні показників соноеластометрії нормальної ПЗ та ПЗ при ХП відмічено збільшення жорсткості тканини (p <0,05) між усіма анатомічними відділами органу. Так при IV ступені фіброзу ПЗ в порівнянні з нормою, відмічено достовірне збільшення соноеластометричних показників жорсткості – в головці ПЗ

у 2,4 рази (p <0,05), в тілі ПЗ – у 2,1 рази (p <0,05), в хвості ПЗ – у 2,2 рази (p <0,05). Коефіцієнт кореляції між ступенем фіброзу, визначеним за допомогою морфологічного дослідження та даними еластометрії відповідав 0,71 (p <0,01). При цьому були відмічені наступні закономірності. При фіброзі I ступеню сполучна тканина охоплювала до 25 % площі підшлункової залози, починаючись від області проток, заповнювала простір між часточками, без помітного руйнування ацинарної тканини, чому відповідали дані транскутанної зсувнохвильової еластографії в синьо-блакитному кольорі (4,57-5,97кПа). Фіброз підшлункової залози II ступеню характеризувався внутрішньочасточковим фіброзом, що охоплював 26-50 % площі залози, чому відповідали дані транскутанної зсувнохвильової еластографії в зелено-блакитному кольорі (5,98-7,05 кПа). Фіброз підшлункової залози III ступеню відповідав внутрішньочасточковому фіброзу, що охоплював 51-75 % площі залози при транскутанної зсувнохвильової еластографії в зелено-жовтому кольорі (7,06-9,06 кПа). Фіброз підшлункової залози IV ступеню характеризувався внутрішньочасточковим фіброзом, що охоплював 76-100 % площі залози, чому відповідали дані транскутанної зсувнохвильової еластографії в жовто-червоному кольорі (>9,07 кПа).

Обговорення отриманих результатів. У зарубіжній та вітчизняній літературі в даний час описані нечисленні дослідження із застосування ультразвукової еластометрії ПЗ з визначенням нормативних показників «жорсткості» паренхіми та показників «жорсткості» паренхіми ПЗ при ХП, які збільшуються прямо пропорційно ступеню вираженості ознак ХП (фіброз, кальцинати, псевдокісти) і порушенню зовнішньосекреторної функції ПЗ [10, 15, 16]. Оцінка інтраопераційних біопсій в наших дослідженнях показала, що основним проявом ХП у всіх випадках виступав виражений фіброз тканини залози. При цьому, якщо у хворих з III ступенем фіброзу фіброзна тканина становила 68,2-76,4 % площі ПЗ, а екзокринна – 16,2-24,8 %, то у хворих з IV ступенем фіброзу відповідно 79,5-95,5 % та 2,3-10,8 %. З розвитком патологічного процесу (перш за все фіброзу) швидкість зсувної хвилі, яка збуджена ультразвуком в тканини патологічно зміненої ПЗ, збільшувалася, що узгоджувалося з даними інших авторів [17-19].

Порівняльний аналіз даних гістологічного дослідження біоптатів ПЗ, отриманих під час операції, з даними доопераційної транскутанної соноеластометрії ПЗ при ХП показав достовірне (p <0,05) збільшення жорсткості тканини між усіма анатомічними відділами органу, що підтверджується висновком Kawada N., Tanaka S. (2016), що метою еластографії підшлункової залози є отримання точної еластограми, достатньої для відображення гістологічної структури [10]. Таким чином, оцінка змін жорсткості паренхіми підшлункової залози при поглибленні процесів фіброзування з даними транскутанної зсувнохвильової еластографії встановила, що ступінь фіброзу за морфологічними даними корелював зі ступенем фіброзу за даними SWE, r=0,71; p <0,05. Дані показують, що кількісна зсувнохвильова еластометрія у хворих з ускладненими формами ХП може використовуватися в якості додаткової неінвазивної діагностики стану паренхіми ПЗ.

Висновки. Об'єктивізація показників SWE ПЗ на основі кореляції гістологічних та морфометричних показників структурних змін патологічного процесу і даних SWE (r=0,71; p <0,05), дозволяє вважати транскутанну зсувнохвильову еластографію (еластометрію) перспективним та достовірнім методом неінвазивної діагностики фіброзу при хронічному панкреатиті.

Перспективами подальших досліджень. В подальшому планується розробка неінвазивних методів оцінки процесів фіброзування ПЗ, а також прогнозування розвитку незворотних фіброзних змін у віддалені терміни після консервативного та оперативного лікування.

References

1. Ouyang G, Pan G, Liu Q, Wu Y, Liu Z, Lu W, et al. The global, regional, and national burden of pancreatitis in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *BMC Med.* 2020; 18: 1–13. PMid: 33298026. PMCid: PMC7726906. doi: 10.1186/s12916-020-01859-5
2. Masamune A, Society FTJP, Kikuta K, Kume K, Hamada S, Tsuji I, et al. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan: Introduction and validation of the new Japanese diagnostic criteria 2019. *J Gastroenterol.* 2020; 55: 1062–1071. PMid: 32676800. doi: 10.1007/s00535-020-01704-9
3. Huang CT, Lin CK, Lee TH, Liang YJ. Pancreatic Fibrosis and Chronic Pancreatitis: Mini-Review of Non-Histologic Diagnosis for Clinical Applications. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10(2): 87. PMid: 32045995. PMCid: PMC7168241. doi: 10.3390/diagnostics10020087
4. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Sanders NL, Mishra A. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017; 8(1): 10-25. PMid: 28217371. PMCid: PMC5292603. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i1.10
5. Ceyhan GO, Friess H. Pancreatic disease in 2014: Pancreatic fibrosis and standard diagnostics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12(2): 68-70. PMid: 25560846. doi: 10.1038/nrgastro.2014.234

6. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, Longnecker DS, Miller FH, Mortele KJ, et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: Evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas.* 2014; 43: 1143–1162. PMid: 25333398. PMCid: PMC5434978. doi: 10.1097/MPA.0000000000000237
7. Apte M, Wilson J. Mechanisms of Pancreatic Fibrosis. *Dig Dis.* 2004; 22: 273–279. PMid: 15753610. doi: 10.1159/000082799
8. Shimizu K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2008; 43: 823–832. PMid: 19012035. doi: 10.1007/s00535-008-2249-7
9. Pozzi R, Parzanese I, Baccarin A, Giunta M, Conti CB, Cantù P, et al. Point shear-wave elastography in chronic pancreatitis: A promising tool for staging disease severity. *Pancreatology.* 2017; 17: 905–910. PMid:29066007. doi: 10.1016/j.pan.2017.10.003
10. Kawada N, Tanaka S. Elastography for the pancreas: Current status and future perspective. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(14): 3712-3724. PMid: 27076756. PMCid: PMC4814734. doi: 10.3748/wjg.v22.i14.3712
11. Kopchak VM, Kopchak KV, Pererva LA, Duvalko AV. Khyrurgycheskoe lechenye khronycheskogo pankreatyta [Surgical treatment of chronic pancreatitis]. *Zdorove Ukrayny*. 2012; 1: 18-19. [Ukrainian]
12. Stolte M. Chronische Pancreatitis. *Ver Dtsch Ge. Path.* 1991; 71: 175.
13. Oshmyanskaya NYu, Gaydar YuA, Babyy AM. Osobennosty ostrovkovogo apparata pry fybroznoy transformatsyy podzheludochnoy zhelezy u bolnykh khronycheskym pankreatytom [Features of the islet apparatus in fibrous transformation of the pancreas in patients with chronic pancreatitis]. *Pivdennoukrayinskyy medychnyy naukovyy zhurnal*. 2014; 8: 103–108. [Ukrainian]
14. Barannyk YeO, Linska GV, Dynnyk OB, Marusenko AI. Artefakty ta metodychni pomylky zsuvnokhvylovoyi elastografiyi [Artifacts and methodological errors of shear wave elastography]. *Promeneva Diagnostyka Promeneva Terapiya*. 2015; (1): 61-71. [Ukrainian]
15. Samaryn AG, Babochkyn AB. Prymenenye elastografyy sdvygovoy volnoy v kompleksnoy dyagnostyke khronycheskogo pankreatyta [Application of shear wave elastography in the complex diagnosis of chronic pancreatitis]. *Promeneva dignostyka, promeneva terapiya*. 2013; 3-4: 49-53. [Russian]
16. Barannykov AYu, Sakhno VD, Durleshter VM, Izmaylova LG, Andreev AV, Tokarenko EV. Ultrazvukovaya elastometryya podzheludochnoy zhelezy v dyfferentsyrovannom podkhode k formyrovanyyu pankreatoenteroanastomoza pry pankreatoduodenalnoy rezektsyy [Pancreatic ultrasound elastometry in a differentiated approach to the formation of pancreatoenteroanastomosis during pancreatoduodenal resection]. *Kubanskyy nauchnyy medytsynskyy vestnyk.* 2018; 25 (4): 7-12. [Russian] doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-4-7-12
17. Galperyn EY, Dyuzheva TG, Semenenko YA, Sholokhov VN, Berdnykov SN, Makhotyna MS, et al. O vozmozhnostyakh metoda ultrazvukovoy elastometryy dlya dyagnostyky khronycheskogo pankreatyta. Polnyy faktornyy eksperyment [On the possibilities of the ultrasound elastometry method for the diagnosis of chronic pancreatitis. Complete factorial experiment]. *Ultrazvukovaya y funktsyonalnaya dyagnostyka*. 2015; 2: 19-35. [Russian]
18. Mateen MA, Muheet KA, Mohan RJ, Rao PN, Majaz HM, Rao GV, et al. Evaluation of ultrasound based acoustic radiation force impulse (ARFI) and eSie touch sonoelastography for diagnosis of inflammatory pancreatic diseases. *JOP*. 2012; 13 (1): 36–44.
19. Stepanov YuM, Gravyrovskaya NG. Pervye itogy primeneniya sdvygovolnovoy tranzytornoy elastometryy v opredelenyy sostoyanyya parenkhymy podzheludochnoy zhelezy (obzor lyteratury y sobstvennye yssledovanyya) [The first results of the use of shear wave transient elastometry in determining the state of the pancreatic parenchyma (literature review and own research)]. *Gastroenterologiya*. 2015; 57 (3): 53-58. [Russian] doi: 10.22141/2308-2097.3.57.2015.81527

УДК 616.37-002-006.327-073

ИНВАЗИВНАЯ И НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМИ ФОРМАМИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Ратчик В. М., Турицкая Т. Г., Олейников Г. В.

Резюме. *Цель*. Выявить закономерности изменений состояния паренхимы поджелудочной железы у больных с осложненными формами хронического панкреатита с оценкой диагностической эффективности сдвиговолновой эластометрии (графии).

Материалы и методы. За период с 2006 по 2018 гг. обследовано 58 пациентов с осложненными формами хронического панкреатита. Возраст больных в среднем равен (47,1±3,2) года. Анамнез заболевания составлял от 3 до 15 лет. Морфометрические исследования выполнены на материале срезов биопсий поджелудочной железы, полученных во время оперативных вмешательств. Ультразвуковая эластометрия и эластография паренхимы поджелудочной железы проводились транскутанным доступом методом сдвиговой волны в режиме Shear Wave Elastography. Согласованность программного обеспечения оценивалась по характеру цветового картирования.

Результаты. Изучение объёмных частей структурных компонентов программного обеспечения показало, что при развитии осложненного хронического панкреатита происходит увеличение площади фиброзной ткани и уменьшение площади ацинарных компонентов. Доказательством этого является сильная обратная взаимосвязь между степенью фиброза и объемной долей ацинарной ткани (r = -0,83; p <0,05), а также прямая связь между степенью фиброза и объемной долей соединительной ткани (r = 0,61; p <0,05). Если при фиброзе III степени ацинарная ткань занимала (25,39±2,01)%, соединительная – (64,33±3,85)%, жировая – (6,42±4,48)%, то при фиброзе IV степени отмечали следующее: доля ацинарной ткани составляла всего лишь (2,86±0,76)%, соединительной – (74,11±4,17)%, а (20,14±4,29)% составляла жировая ткань. Такие проявления свидетельствовали о тяжелых необратимых изменениях внешней секреторной функции поджелудочной железы. При оценке изменений жесткости паренхимы поджелудочной железы с углублением процессов фиброзирования и данными транскутанной сдвиговолновой эластографии установлено, что степень фиброза по морфологическим оценкам коррелировала со степенью фиброза по данным транскутанной сдвиговолновой эластографии, r = 0,71; p <0,05.

Выводы. Объективизация показателей транскутанной сдвиговолновой эластографии поджелудочной железы на основе корреляции гистологических и морфометрических показателей структурных изменений патологического процесса и данных SWE – r = 0,71; p <0,05, позволяет считать транскутанную сдвиговолновую эластографию перспективным и достоверным методом неинвазивной диагностики фиброза при хроническом панкреатите.

Ключевые слова: поджелудочная железа, фиброз, морфометрия, соноэластометрия.

UDC 616.37-002-006.327-073

Invasive and Non-Invasive Diagnosis of Pancreatic Fibrosis in Patients with Complicated Forms of Chronic Pancreatitis

Ratchyk V. M., Turytska T. G., Oliinykov G. V.

Abstract. *The purpose of the study* was to identify the patterns of changes in the state of the parenchyma of the pancreas in patients with complicated forms of chronic pancreatitis with evaluation of the diagnostic effectiveness of shear wave elastometry (graphy).

Materials and methods. For the period from 2006 to 2018 58 patients with complicated forms of chronic pancreatitis were examined. The average age of patients is (47.1±3.2) years old. The medical history ranged from 3 to 15 years. The basis of morphological studies were biopsies of the pancreas obtained during surgery. Ultrasound elastometry and pancreatic parenchymal elastography were performed by transcutaneous shear wave approach in Shear Wave Elastography. Software consistency was assessed by the nature of the color mapping.

Results and discussion. The morphometry of the volume parts of the structural components of the pancreas showed that with the development of complicated chronic pancreatitis there is an increase in the area of fibrous tissue and a decrease in the area of acinar components. The proof of this is the strong inverse relationship between the degree of fibrosis and the volume fraction of acinar tissue (r= -0.83; p <0.05), as well as the direct relationship between the degree of fibrosis and the volume fraction of connective tissue (r=0.61; p <0.05). If at a fibrosis of the III degree acinar tissue occupied (25.39±2.01)%, connective – (64.33±3.85)%, fatty – (6.42±4.48)%, at a fibrosis of the IV degree noted the following: the proportion of acinar tissue was only (2.86±0.76)%, connective – (74.11±4.17)%, and (20.14±4.29)% was adipose tissue. Such manifestations indicated severe irreversible changes in the external secretory function of the pancreas. When assessing changes in the stiffness of the pancreatic parenchyma with the deepening of fibrosis processes and data from transcutaneous shear wave elastography, it was found that the degree of fibrosis according to morphological data correlated with the degree of fibrosis according to shear wave elastography, r = 0.71; p <0.05. The following patterns were noted. Grade II pancreatic fibrosis was characterized by intralobular fibrosis, which covered 26-50% of the gland area, which corresponded to the shear wave elastography data in green-blue color (5.98-7.05 kPa). Grade III pancreatic fibrosis corresponded to intralobular fibrosis, which covered 51-75% of the gland area in shear wave elastography in green-yellow color (7.06-9.06 kPa). Grade IV pancreatic fibrosis was characterized by intralobular fibrosis, which covered 76-100% of the gland area, which corresponded to shear wave elastography data in yellow-red color (> 9.07 kPa).

Conclusion. Thus, the objectification of shear wave elastography indicators of the pancreas based on the correlation of histological evaluation and morphometric indicators of structural changes in the pathological process allows to consider transcutaneous shear wave elastography as a promising and reliable method of non-invasive diagnosis of fibrosis in chronic pancreatitis.

Keywords: pancreas, morphometry, sonoelastometry, fibrosis.

ORCID and contributionship:
Vadim M. Ratchyk: 0000-0003-3021-4336[A,B,D,E,F]
Tetiana H. Turytska: 0000-0002-5333-3453[A,D,E]
Georgii V. Oliinykov: 0000-0002-9660-329X [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 H. Turytska
Oles Honchar Dnipro National University,
Department of General Medicine with a Course of Physical Therapy
72, Gagarin Ave., Dnipro 49010, Ukraine
tel: +380663932519, e-mail: tatyana.turickaya@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/jmbs06.04.119
УДК 616.36-003.826-07:616.24-007:612.017
Храмцова І. О., Дербак М. А.

МАРКЕРИ ІМУННОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ КОМОРБІДНУ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

Метою даного дослідження було визначення маркерів імунного запалення у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки поєднану із хронічним обструктивним захворюванням легень.

Матеріал та методи. Під спостереженням знаходилось 82 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному та гастроентерологічному відділенні КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» протягом 2018-2020 років із діагнозом неалкогольна жирова хвороба печінки та хронічне обструктивне захворювання легень II групи В і С. Серед обстежуваних було 61,0% (50) чоловіків та 40,0% (32) жінок. Середній вік пацієнтів складав 57,8±1,5 року.

Результати. В результаті проведених досліджень встановлено, що підвищення рівнів маркерів хронічного імунного запалення спостерігалося у всіх обстежених з достовірним підвищенням у хворих з коморбідним станом. Найвищі концентрації С-реактивного білка були виявлені у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки поєднану з хронічним обструктивним захворюванням легень з частими загостреннями та госпіталізацією і перевищували норму у 8,3 рази. Рівні ФНП-а та неоптерину у хворих з частими загостреннями хронічного обструктивного захворювання легень та госпіталізацією були у 2,7 раз і 1,9 раз вищими ніж у хворих з малою кількістю загострень та у 3,2 і 3,9 раз відповідно вищими, ніж у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки без хронічного обструктивного захворювання легень. Показники ІЛ-6, ТФР-β, кількість антитіл IgG до нейтрофільної еластази та рівень ТІМП-1 залишаються стабільно високими у всіх хворих з поєднаною патологією, незалежно від частоти загострень, підтримуючи тим самим хронічне запалення навіть у періоді ремісії.

Рівні антитіл до еластази прямопропорційно корелюють з рівнями тканинного інгібітора металопротеїназ-1 та зростають із поглибленням ступеня фіброзу, що може опосередковано свідчити про високий рівень активності нейтрофільної еластази сироватки хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та її участь у процесі фіброзування.

Висновки. У хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень встановлено підвищений рівень показників хронічного системного запалення низької інтенсивності за результатами аналізу вмісту С-реактивного білка, ФНП-а, неоптерину та ІЛ-6 порівняно із хворими на неалкогольну жирову хворобу печінки без хронічного обструктивного захворювання легень навіть у періоді ремісії, що вказує на обтяжливий перебіг захворювання в умовах поєднання двох патологій. Стабільно висока концентрація антитіл IgG до нейтрофільної еластази може опосередковано свідчити про підтримання активності цього ферменту у сироватці хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки в умовах хронічного обструктивного захворювання легень та підтверджує її участь у процесах фіброгенезу печінки.

Ключові слова: маркери імунного запалення, неалкогольна жирова хвороба печінки, фіброз, хронічне обструктивне захворювання легень, загострення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження виконано в рамках загальнокафедральної теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «УжНУ» «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції», № держ. реєстрації 0118U004365.

Вступ. Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у світі складає від 20% до 40%. Саме НАЖХП посідає одну з провідних позицій серед хронічних захворювань печінки і є частою причиною її трансплантації [1, 2]. Хоча у деяких пацієнтів НАЖХП довготривало залишається на стадії стеатозу, проте у інших переходить у стадію неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) та запальної інфільтрації з подальшим фіброзуванням, переходом в цироз або рак печінки [3-5]. Прогресування НАЖХП часто асоціюється із наявністю метаболічного синдрому (МС). Існує двосторонній зв'язок між МС та НАЖХП, коли НАЖХП може стати причиною та результатом МС [6]. Фактори активації запального процесу та прогресування НАЖХП у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) на сьогодні вивчені не до

кінця, хоча існує вагоме обґрунтування у підтримку гіпотези про збільшення поширеності НАЖХП у хворих на ХОЗЛ [7]. Є переконливі докази того, що запалення легень під час ХОЗЛ призводить до зростання кількості біомаркерів, пов'язаних з нейтрофільним запаленням (MMP9, еластаза, кальпротектин) та прозапальні цитокіни (IL-6, IL-1β, IFNα, С-реактивний білок (CRP) і TNF-α) не тільки «на території легень і бронхів», але і в периферичній крові, що свідчить про наявність системної запальної реакції або системного запалення [8, 9]. Важливе місце в цьому процесі належить імунним механізмам та ферментативним активностям сироватки крові, в тому числі факторам неспецифічної резистентності організму, зокрема нейтрофільній еластазі [9]. Встановлено, що нейтрофільна еластаза веде до активації металопротеїназ (ММП), ремоделювання сполучної тканини та включення механізмів імунної резистентності [10, 11]. Також нейтрофільна еластаза має індукуючий вплив на продукцію інтерлейкінів IL-6, -8 та колонієстимулюючих факторів і є регулятором у підтримці активності про- та протизапальних цитокінів [12].

У літературі є дані про взаємозв'язок процесу фіброзу печінки від рівня активності нейтрофільної еластази у пацієнтів з хронічним гепатитом, та при цьому авторами не було виявлено залежності від стадії хронізації процесу [11, 13]. Також є повідомлення про те, що у пацієнтів з важким фіброзом печінки (III, IV стадії) еластазна активність плазми крові достовірно нижче, ніж у пацієнтів з початковими стадіями, проте вище щодо рівня контрольної групи [14]. Таким чином, вивчення маркерів імунного запалення може мати значення для діагностики та лікування пацієнтів даної категорії.

Метою даного **дослідження** було визначення маркерів імунного запалення у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки поєднану із хронічним обструктивним захворюванням легень.

Матеріал та методи дослідження. Під спостереженням знаходилось 82 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному та гастроентерологічному відділенні КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» протягом 2018-2020 років із діагнозом НАЖХП та ХОЗЛ II групи В і С. Серед обстежуваних було 61,0% (50) чоловіків та 40,0% (32) жінок. Середній вік пацієнтів складав 57,8±1,5 року.

В залежності від нозології хворі були розділені на декілька груп: 1 група (основна, n=52) – НАЖХП+ХОЗЛ та 2 група (порівняння, n=30) – пацієнти з НАЖХП. З урахуванням частоти загострень ХОЗЛ група 1 була розділена на: 1а група (n=22) – хворі на НАЖХП+ ХОЗЛ II група В та 1б гр. (n=30) – хворі на НАЖХП+ ХОЗЛ II групи С. Середній показник загострень у групі 1а - 1,02±0,22 та у групі 1б - 2,52±0,25. Групи були репрезентативні за віком, статтю та важкістю перебігу хвороби. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (середній вік 35,3±1,4 р.). Пацієнтам призначали базисну терапію ХОЗЛ відповідно з наказом МОЗ України №555 від 27.06.13 (фенотерол/іпратропіум бромід 50/20 по одній дозі через 8 год.). Дослідження проводили у фазу загострення ХОЗЛ та фазу ремісії - через 3 міс. після виписки з стаціонару.

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997), та локальної комісії УжНУ з біоетики (Протокол №1 від 10.01.2020). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Критеріями включення у дослідження був підтверджений діагноз хронічного обструктивного захворювання легень (GOLD II) та вік більше 40 і менше 70 років та/або НАЖХП. Критеріями виключення з дослідження були наявність маркерів вірусного гепатиту В і С, маркерів аутоімунного гепатиту /перехресного синдрому (анти-LKM-1, анти-SLA та анти-LC-1) та ВІЛ-інфекції, вживання алкоголю, токсичного ураження печінки та відмова пацієнта від досліджень.

Діагноз ХОЗЛ був виставлений згідно Міжнародної класифікації хвороб-10 перегляду та підтверджений за допомогою спірометрії, де реєстрували зменшення співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ<0,7 (70%) після прийому бронхолітика. Тривалість захворювання, частоту загострень ХОЗЛ протягом останнього року визначали шляхом ретроспективного вивчення анамнезу (наказ МОЗ України №555 від 27.06.13).

Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Неалкогольний стеатогепатит» (2014) та адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах "Неалкогольна жирова хвороба печінки" (2012), згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL).

У роботі використано імуноферментний аналіз Enzyme-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) для визначення рівнів С-реактивного білку (СРБ), концентрацій рівня ФНП-а, ІЛ-6 та неоптерину, ТФР-β, кількості антитіл IgG до нейтрофільної еластази, ТІМП-1 у сироватці крові на автоматичному імуноферментному аналізаторі «STATFAX» згідно інструкцій, що додаються до наборів реактивів Diagnostics Biochem Canada та DRG (США).

Усі загальноклінічні, біохімічні та імунологічні дослідження проводились в атестованій лабораторії Закарпатської обласної клінічної лікарні імені Андрія Новака та приватних лабораторіях («Діла» та «Сінево»).

Всім хворим виконано ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою, яке проводили на апараті Philips HDI-1500 із датчиком для сканування з частотою 3,5 мГц. Залежно від ультразвукової картини жирової інфільтрації печінки та запального процесу в усіх хворих оцінювали стеатоз як мінімальний, помірний та виражений. Для визначення ступеня стеатозу та фіброзу печінки використовували неінвазивний метод діагностики – ФіброМакс, який включає: ФіброТест, АктіТест, СтеатоТест, ЕшТест, НешТест.

Для статистичної обробки отриманих даних у роботі застосовано параметричні та непараметричні методи (аналіз за Краскелом-Уолісом, критерій Манна-Уітні; метод прямолінійної кореляції Пірсона, критерій Стьюдента), які виконували в середовищі пакета SPSS 11.5. Оцінені середні значення, стандартні похибки та достовірність відмінностей, які вважались вірогідними при p <0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі отриманих даних встановлено, що підвищення рівнів маркерів хронічного запалення спостерігалося у всіх обстежених. Та звертає увагу той факт, що у хворих з коморбідним станом підвищення кожного показника було достовірно вищим ніж у хворих з однією нозологією. Так рівні деяких маркерів залежали від частоти загострень ХОЗЛ (**табл. 1**).

Дослідження рівня СРБ показали, що найбільші його значення були у групі хворих на НАЖХП поєднану з ХОЗЛ з частими загостреннями та госпіталізацією і перевищували норму у 8,3 рази. Рівні ФНП-а та неоптерину у хворих з частими загостреннями ХОЗЛ та госпіталізацією були у 2,7 раз і 1,9 раз вищими ніж у хворих з малою кількістю загострень (p <0,05) та у 3,2 і 3,9 рази відповідно, вищими ніж у хворих на НАЖХП без ХОЗЛ. Тобто, у хворих на НАЖХП поєднану з ХОЗЛ прозапальні цитокіни ФНП-а, неоптерин та СРБ є головними у підтриманні запального процесу під час загострення.

У хворих з коморбідним станом концентрації ІЛ-6 достовірно відрізнялися від показника групи контролю та у хворих з однією нозологією, але достовірної різниці між групами 1а і 1б не встановлено (p>0,05). Тобто, показник ІЛ-6 залишається стабільно високим у всіх хворих з поєднаною патологією НАЖХП+ХОЗЛ, незалежно від кількості загострень, підтримуючи тим самим хронічне запалення навіть у періоді ремісії.

Концентрації маркеру фіброзування, ТФР-β достовірно вищими зареєстровано у хворих з поєднаною патологією (1а і 1б груп), причому без достовірної різниці між цими підгрупами. Достовірно вищим, а саме у 3,4 рази (p <0,05) його зареєстровано у 1б групі, у порівнянні з групою контролю та у 2,2 рази (p <0,05) – з хворими 2 групи.

Необхідно відмітити, що кількість антитіл IgG до нейтрофільної еластази та рівень ТІМП-1 виявились достовірно вищими у всіх хворих на НАЖХП незалежно від частоти загострень ХОЗЛ. В результаті проведеного порівняльного аналізу встановлено, що рівні антитіл до еластази прямопропорційно корелюють з рівнями тканинного інгібітора металопротеїназ-1 та зростають із поглибленням ступеня фіброзу і є найвищими при фіброзі F2. При фіброзі F3-4 рівні антитіл знижуються, хоча залишаються вищими за показники контролю (**рис. 1**).

Залежність концентрації ТІМП-1 характеризувалася підвищенням його рівня при зростанні ступеня фіброзу з найбільшою концентрацією при фіброзі F3 (**рис. 2**).

Вивчення показників ФНП-а, неоптерину та СРБ показало достовірну (p<0,001) залежність їхнього підвищення від частоти загострень ХОЗЛ, що свідчить про підвищення рівня системного імунного

Таблиця 1 – Маркери імунного запалення у обстежуваних хворих

Показник, од.вимір.	Групи			
	НАЖХП+ХОЗЛ (основна, n=52)		НАЖХП 2 гр (порівняння, n=30)	Контрольна група (здорові особи, n=30)
	1а n=22	1б n=30		
СРБ, мг/л	16,4±1,7* •	22,5±2,5** •*	3,6±0,3	2,7±0,9
ШОЕ, мм/год	15,3±0,3* •	18,0±0,3• *	8,2±0,3	8,5±2,8
ФНП-а, пг/мл	207,5±10,3*	565,3±12,5** •*	175,6±5,4*	9,5±0,7
ІЛ-6, пг/мл	15,4±1,3* •	19,5±0,8• *	7,8±1,7*	3,9±1,2
Неоптерин, нмоль/л	147,3±0,3*	428,6±1,5** •	109,5±1,8*	7,2±1,2
ТФР-β, пг/мл	357,3±58,9*	529,8±95,2** •	245,4±15,7*	154,0 ±22,7
ТІМП-1, нг/мл	624,0±127,3* •	833,4±119,5 ** •*	458,6±76,3*	122,0±17,3
Антитіла до IgG нейтрофільної еластази	32,2±3,5*•	41,2±5,8•	6,2±1,8*	3,2±0,8

Примітки: Достовірність різниці: * – з групою контролю; ** – з 1а; • – з групою 2 (показник розрахований за критерієм Манна-Уітні, p<0,05)

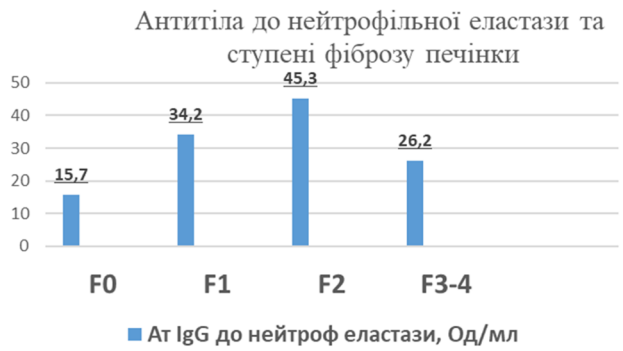

Рис. 1 - Концентрації антитіл до еластази в залежності від ступеня фіброзу

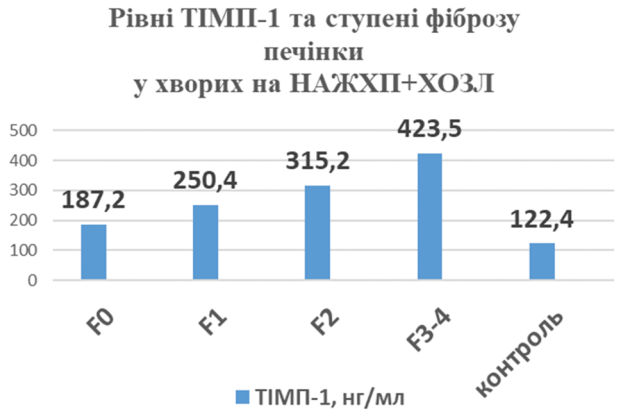

Рис. 2 - Концентрації ТІМП-1 в залежності від ступеня фіброзу

запалення низької інтенсивності у хворих на НАЖХП в умовах ХОЗЛ.

Результати даного дослідження показали, що у хворих на НАЖХП коморбідну із ХОЗЛ з частими загостреннями рівні ІЛ-6 і ТФР-β є достовірно вищими ніж у хворих тільки з ХОЗЛ, навіть у фазу ремісії ХОЗЛ. Отримані дані співпадають із результатами інших науковців, які виявили кореляцію між системним запаленням та прогресуванням супутніх патологій у хворих на ХОЗЛ в число яких входить і НАЖХП [9]. Виявлені стабільно високі рівні маркерів системного запалення, очевидно підтримують процеси фіброзування у печінці та доводять роль ХОЗЛ у прогресуванні НАЖХП.

Зареєстрована стабільно висока концентрація антитіл IgG до нейтрофільної еластази може опосередковано свідчити про високий рівень активності цього ферменту у сироватці хворих із НАЖХП в умовах ХОЗЛ та підтверджує участь ферментативної активності сироватки крові у процесах фіброгенезу печінки [13]. Збільшення активності нейтрофільної еластази впливає на активацію протеіназоактивуючих рецепторів (PARs). Це веде до запуску синтезу транскрипційних факторів репарації сполучної тканини через реципрокну взаємодію між TGF-β і сигнальними шляхами EGFR / MEK / ERK, що також є важливим фактором розвитку фіброзу тканин [15]. При фіброзі F3-4 рівні антитіл знижуються, хоча залишаються вищими за показники контролю. Отримані в результаті дослідження дані співпадають із науковими повідомленнями про те, що у пацієнтів з важким фіброзом печінки (III, IV стадії) еластазна активність плазми крові достовірно нижче, ніж у пацієнтів з початковими стадіями, проте вище щодо рівня контролю [16].

Таким чином, у хворих на НАЖХП у поєднанні з ХОЗЛ встановлено підвищений рівень показників хронічного системного запалення низької інтенсивності за результатами аналізу вмісту СРБ, ФНП-а, неоптерину та ІЛ-6 порівняно із хворими на НАЖХП без ХОЗЛ, що вказує на важливу роль запалення та обтяжливий перебіг захворювання в умовах поєднання ХОЗЛ та НАЖХП [9]. У результаті аналізу отриманих результатів визначено специфіку зв'язків між маркерами хронічного системного запалення низької інтенсивності, частотою загострень ХОЗЛ та стадіями фіброзу печінки при поєднанні НАЖХП та ХОЗЛ, що доводить провідну патогенетичну роль системного запалення у прогресуванні НАЖХП [7, 8, 17].

Висновки

1. У хворих на НАЖХП в умовах частих загострень ХОЗЛ реєструються достовірно вищі рівні біомаркерів запалення СРБ, ФНП-а та неоптерину, ніж у хворих з малою частотою загострень, що підтверджує роль загострень ХОЗЛ у підтриманні хронічного системного запалення у даної групи пацієнтів.
2. Рівень ІЛ-6 залишається стабільно високим у всіх хворих з поєднаною патологією НАЖХП+ХОЗЛ, підтримуючи тим самим хронічне системне запалення навіть у періоді ремісії.
3. Високі рівні антитіл до нейтрофільної еластази у пацієнтів з НАЖХП у періоді ремісії ХОЗЛ відображають залученість в імунну відповідь факторів неспецифічної резистентності організму.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується вивчити значення виявлення антитіл до нейтрофільної еластази у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з хронічним обструктивним захворювань легень у контексті діагностичного значення.

References

1. Ge X, Zheng L, Wang M, Du Y, Jiang J. Prevalence trends in non-alcoholic fatty liver disease at the global, regional and national levels, 1990-2017: a population-based observational study. *BMJ Open*. 2020; 10(8): e036663. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036663
2. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease--A global public health perspective. *J Hepatol*. 2019; 70(3): 531-44. PMID: 30414863. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.033
3. Bedossa P, Tordjman J, Aron-Wisnewsky J, Poitou C, Oppert J-M, Torcivia A, et al. Systematic review of bariatric surgery liver biopsies clarifies the natural history of liver disease in patients with severe obesity. *Gut.* 2017; 66(9): 1688-96. PMID: 27884920 . doi: 10.1136/gutjnl-2016-312238
4. Kanda T, Goto T, Hirotsu Y, Masuzaki R, Moriyama M, Omata M. Molecular mechanisms: connections between nonalcoholic fatty liver disease, steatohepatitis and hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(4): 1525. PMID: 32102237. PMCID: PMC7073210. doi: 10.3390/ijms21041525
5. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Facts*. 2016; 9(2): 65-90. PMID: **27055256**. PMCID: PMC5644799. doi: 10.1159/000443344
6. Viglino D, Jullian-Desayes I, Minoves M, Aron-Wisnewsky J, Leroy V, Zarski J-P, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2017; 49(6): 1601923. PMID: 28596431. doi: 10.1183/13993003.01923-2016
7. Chan SMH, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): clinical significance and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther.* 2019; 198: 160-88. PMID: 30822464. PMCID: PMC7112632. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.02.013
8. Yazici O, Gulen ST, Yenisey C, Eryilmaz U, Abas BI, Polatli M, et al. Comparison of inflammation biomarkers among chronic obstructive pulmonary disease groups: a cross sectional study. *Niger J Clin Pract*. 2020; 23(6): 817-824. PMID: 32525117. doi: 10.4103/njcp.njcp_222_19
9. Huang YL, Min J, Li GH, Zheng YQ, Wu LH, Wang SJ, et al. The clinical study of comorbidities and systemic inflammation in COPD. *Sichuan da xue xue bao Yi xue ban = J Sichuan Univ Med Sci Ed*. 2019; 50(1): 88-108. [China]. PMID: 31037911
10. Hlapčić I, Belamarić D, Bosnar M, Kifer D, Vukić Dugac A, Rumora L. Combination of systemic inflammatory biomarkers in assessment of chronic obstructive pulmonary disease: Diagnostic performance and identification of networks and clusters. *Diagnostics.* 2020; 10(12): 1029. PMID: 33266187. PMCID: PMC7760570. doi: 10.3390/diagnostics10121029
11. Pryshchepenko VA, Yupatov GY, Okulych VK. Rol fermentnykh system organyzma v razvytyy khronycheskykh zabolevanyy pecheny [The role of the organism enzyme systems in the development of chronic liver diseases]. *Dokazatelnaya gastroenterologyya*. 2018; 7(2): 35-43. [Russian]
12. Averyanov AV. Rol neytrofylnoy elastazy v patogeneze khronycheskoy obstruktyvnoy bolezny legkykh [The role of neutrophil elastase in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease]. *Tsytokyny y vospalenye*. 2007; 6(4): 3-8. [Russian]
13. Beloborodova EV, Beloborodova EY, Akbasheva OE, Serebrov VYu, Chernogoryuk GE, Rachkovskiy MY, et al. Aktivnost elastazo-, kollagenazopodobnykh proteinaz i ikh ingibitorov v plazme krovi pri metabolizme kollagena v usloviyakh khronicheskogo techeniya zabolevaniy pecheni virusnoy i toksycheskoy etiologii [The activity of elastazo-, collagenase-like proteinases and their blood plasma inhibitors in the metabolism of collagen in the conditions of chronic flow of liver disease of viral and toxic etiology]. *Sybyrskyy nauchnyy medytsynskyy zhurnal.* 2010; 30(2). [Russian]
14. Groutas WC, Dou D, Alliston KR. Neutrophil elastase inhibitors. *Expert Opin Ther Pat.* 2011; 21(3): 339-54. PMID: 21235378. PMCID: PMC3079352. doi: 10.1517/13543776.2011.551115
15. DiCamillo SJ, Yang S, Panchenko M V, Toselli PA, Naggar EF, Rich CB, et al. Neutrophil elastase-initiated EGFR/MEK/ERK signaling counteracts stabilizing effect of autocrine TGF-$β$ on tropoelastin mRNA in lung fibroblasts. *Am J Physiol Cell Mol Physiol*. 2006; 291(2): L232-L243. PMID: 16473861. doi: 10.1152/ajplung.00530.2005
16. Pryshchepenko VA, Yupatov GY, Okulych VK. Aktyvnost neytrofylnoy elastazy syvorotky krovy u patsyentov s khronycheskymy zabolevanyyamy pecheny [Neutrophilic elastase activity of blood serum in patients with chronic liver diseases]. *Dostizheniya fundamentalnoy, klinicheskoy meditsiny i farmatsii: materialy 73-y nauch ses VGMU*. 2018. s. 220-223. [Russian]
17. Khura J, Khurana TR, Mehra S, Singh P, others. Evaluation of Pro-Inflammatory Markers IL-6 and TNF-a and their Correlation with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Adv Res Med*. 2019; 6(2): 1-6. doi: 10.24321/2349.7181.201906

УДК 616.36-003.826-07:616.24-007:612.017

МАРКЕРЫ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Храмцова И. А., Дербак М. А.

Резюме. *Целью* данного исследования было определение маркеров иммунного воспаления у больных с неалкогольной жировой болезнью печени совмещенную с хронической обструктивной болезнью легких.

Материалы и методы. Под наблюдением было 82 больных, которые находились на стационарном лечении в пульмонологическом и гастроэнтерологическом отделении «Закарпатская областная клиническая больница имени Андрея Новака» в течение 2018-2020 лет с диагнозом неалкогольная жировая болезнь печени и хроническая обструктивная болезнь легких II групп В и С. Среди обследуемых было 61,0% (50) мужчин и 40,0% (32) женщин. Средний возраст 57,8±1,5 года.

Результаты. Установлено, что повышение уровня маркеров хронического иммунного воспаления наблюдалось во всех обследованных с достоверным повышением у больных с коморбидной патологией. Самые высокие концентрации С-реактивного белка были обнаружены у больных неалкогольной жировой болезнью печени совмещенную с хронической обструктивной болезнью легких с частыми обострениями и госпитализацией и превышали норму в 8,3 раза. Уровни ФНО-а и неоптерина у больных с частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких и госпитализацией были в 2,7 раза и 1,9 раза выше, чем у больных с малым количеством обострений и в 3,2 и 3,9 раз соответственно выше, чем у больных с неалкогольной жировой болезнью печени без хронической обструктивной болезни легких. Показатели ИЛ-6, ТФР-β, количество антител IgG к нейтрофильной эластазе и уровень ТИМП-1 остаются стабильно высокими у всех больных с патологией неалкогольной жировой болезни печени + хронического обструктивного заболевания легких независимо от частоты обострений, поддерживая тем самым хроническое воспаление даже в период ремиссии.

Уровни антител к эластазе прямо пропорционально корелируют с уровнями тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 и растут со степенью фиброза, что может свидетельствовать о высоком уровне активности нейтрофильной эластазы в сыворотки больных с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и ее участие в процессе фиброзирования.

Выводы. У больных неалкогольной жировой болезнью печени в период ремиссии хронической обструктивной болезни легких зарегистрирован повышенный уровень показателей хронического системного воспаления низкой интенсивности по результатам анализа содержания С-реактивного белка, ФНО-а, неоптерина и ИЛ-6 по сравнению с больными неалкогольной жировой болезнью печени без хронической обструктивной болезни легких, что указывает на усугубление заболевания в условиях сочетания двух патологий. Стабильно высокая концентрация антител IgG к нейтрофильной эластазе может косвенно свидетельствовать о поддержании активности этого фермента в сыворотке больных с неалкогольной жировой болезнью печени в условиях хронической обструктивной болезни легких и подтверждает ее участие в процессах фиброгенеза печени.

Ключевые слова: маркеры иммунного воспаления, неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз, хроническая обструктивная болезнь легких, обострение.

UDC 616.36-003.826-07:616.24-007:612.017

Markers of Immune Inflammation in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Combination with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Khramtsova I. O., Derbak M. A.

Abstract. *The purpose of the study* was to determine markers of immune inflammation in patients with nonalcoholic fatty liver disease combined with chronic obstructive pulmonary disease.

Materials and methods. The observation revealed 82 patients who were treated in the pulmonology and gastroenterology department of the Andriy Novak Transcarpathian Regional Clinical Hospital during 2018-2020 with a diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease and chronic obstructive pulmonary disease II group B and C. Among the examined there were 61.0% (50) men and 40.0% (32) women. The average age was 57.8±1.5 years old.

Results and discussion. As a result of the conducted research it is established that increased levels of chronic immune inflammation markers were observed in all examined with significant increase in patients with a comorbid condition. The highest concentrations of C-reactive protein were found in patients with nonalcoholic fatty liver disease combined with chronic obstructive pulmonary disease with frequent exacerbations

and hospitalization, and exceeded the normal values by 8.3 times. The levels of tumor necrosis factor-α and neopterin in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and hospitalization were by 2.7 times and 1.9 times higher than in patients with a small number of exacerbations and by 3.2 and 3.9 times higher than in patients with nonalcoholic fatty liver disease without chronic obstructive pulmonary disease. The indexes of interleukin-6, transforming growth factor-β, the number of IgG antibodies to neutrophil elastase and the level of tissue inhibitor of matrix proteinases-1 remain consistently high in all patients with combined pathology of nonalcoholic fatty liver disease and chronic obstructive pulmonary disease regardless of the frequency of exacerbations, thus supporting inflammation even in remission.

Elastase antibody levels correlate directly with the levels of the tissue metalloproteinase-1 inhibitor and increase with the degree of severety of fibrosis, which may indicate a high level of serum neutrophil elastase activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with chronic obstructive pulmonary disease and its participation in fibrosis.

Conclusion. Patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with chronic obstructive pulmonary disease showed an increased level of chronic systemic inflammation of low intensity based on the analysis of C-reactive protein, tumor necrosis factor-α, neopterin and interleukin-6 compared with nonalcoholic fatty liver disease without chronic obstructive pulmonary disease even in remission, which indicates an aggravating course of the disease in combination of two pathologies. Stably high concentration of IgG antibodies to neutrophil elastase may indirectly indicate the maintenance of the activity of this enzyme in the serum of patients with nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease and confirms its participation in liver fibrogenesis.

Keywords: markers of immune inflammation, nonalcoholic fatty liver disease, fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation.

ORCID and contributionship:
Iryna O. Khramtsova: 0000-0002-5603-5515 [C, D]
Mariya A. Derbak: 0000-0003-4791-4080 [A, B, 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 O. Khramtsova
Uzhhorod National University,
Department of Faculty Therapy
20, Hryboiedova St., Uzhhorod 88000, Ukraine
tel: +380664943432, e-mail: bukovskaira@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

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

DOI: 10.26693/jmbs06.04.126
УДК 614.253.1 - 084
Чечотіна С. Ю., Сидоренко А. Г., Кундій Ж. П., Луценко Р. В., Дев'яткіна Н. М.

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ВАКЦИНАЦІЇ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

Полтавський державний медичний університет, Україна

Вакцинація – найбільш ефективний, безпечний і доступний метод зниження рівня інфекційної захворюваності. Особливої актуальності останнім часом набувають питання контролю інфекційних захворювань серед працівників системи охорони здоров'я.

Мета роботи: дослідити ступень охоплення вакцинацією здобувачів ОПП Сестринська справа першого (бакалаврського) рівня вищої освіти спеціальності 223 «Медсестринство», які працюють у закладах охорони здоров'я та проаналізувати законодавчу базу з питань імунопрофілактики медичних працівників.

Матеріал та методи дослідження. За допомогою Google-платформи проведено опитування серед здобувачів освіти, які навчаються за заочною (дистанційною) формою на базі Навчально-наукового медичного інституту ПДМУ, які були поділені на дві групи.

Результати. Всі респонденти двох груп на 100% отримали вакцину БЦЖ. Здобувачі освіти I групи також всі вакциновані проти вірусу гепатиту В. Серед здобувачів освіти II групи цей показник високий і складає 75%. Усі 12 здобувачів освіти II групи вакциновані проти поліомієліту та кору, проти дифтерії – 11 респондентів, проти правцю і краснухи – 10 і 9 респондентів відповідно. Серед шести респондентів I групи проти кору, краснухи, дифтерії та правцю вакциновано 4 здобувача освіти, проти поліомієліту – 5. Учасники II групи в 2,5 рази частіше вакцинуються проти сезонного грипу, що свідчить про високу відповідальність як до свого здоров'я так і пацієнтів. Усі учасники опитування підтвердили позитивне ставлення до вакцинації. У статті проведено аналіз рекомендацій ВООЗ, CDC і наказів МОЗ України щодо вакцинації медичних працівників.

Висновки. Серед опитаних здобувачів освіти, які працюють у закладах охорони здоров'я, спостерігається достатньо високий рівень охоплення вакцинацією. Імунопрофілактика медичних працівників є актуальною, тому що вони знаходяться в групі ризику щодо інфікування. Враховуючи особливості своєї професійної діяльності, контакту з хворими та потенційно хворими людьми, працівники закладів охорони здоров'я повинні бути захищені шляхом вакцинації та бути джерелом достовірної інформації для пацієнтів.

Ключові слова: вакцинація, медичні працівники, здобувачі освіти.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана за матеріалами досліджень кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією Полтавського державного медичного університету (ПДМУ) в рамках ініціативної науково-дослідної роботи «Фармакологічне дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів для розробки та оптимізації показань до їх застосування в медичній практиці», № державної реєстрації 0120U103921.

Вступ. Вакцинація – найбільш ефективний, безпечний і доступний метод зниження рівня інфекційної захворюваності [1]. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), завдяки щепленням щороку у світі вдається запобігти від 2 до 3 млн смертей, а за умови підвищення глобального рівня імунізації ці цифри зросли б ще на 1,5 млн [2].

Успіхи медицини останнього десятиліття дозволили розробити нове покоління вакцин, які попереджають інфекції, що недавно вважалися некерованими. Вакцинація в Україні проводиться у відповідності до чинних законів та наказів Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України. Відповідно до статті 10 Закону України «Обов'язки громадян у сфері охорони здоров'я» громадяни України зобов'язані піклуватись про своє здоров'я та здоров'я дітей, не шкодити здоров'ю інших громадян; у передбачених законодавством випадках проходити профілактичні медичні огляди і робити

щеплення [3]. Важливо захищати від вакцин-контрольованих захворювань не тільки дітей, а також дорослих. Загалом поширеність таких хвороб серед дорослого населення вища, ніж серед дитячого, а охоплення вакцинацією у дорослих для більшості рекомендованих вакцин низьке [4]. Серед понад 40 000 смертей від вакцин-контрольованих захворювань, які фіксують щороку в США, 99% припадає на дорослих [5].

Зниження рівня колективного імунітету в популяції призводить до ризику повторного виникнення захворювання у дорослих і підлітків та погіршення епідситуації. Особливої актуальності останнім часом набувають питання контролю інфекційних захворювань серед працівників системи охорони здоров'я [6, 7]. На цьому наголошував доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗУ імені П.Л. Шупика, голова Національної Технічної Групи Експертів з Імунопрофілактики Федір Лапій під час міжнародної онлайн конференції для лікарів «Інфекційний контроль. Від вакцинації до лікування» 27 листопада 2020 р. Вакцинація медичних працівників дозволить створити бар'єр для пацієнтів особливо групи ризику щодо розповсюдження ряду інфекційних захворювань.

Мета роботи. Дослідити ступень охоплення вакцинацією здобувачів освітньо-професійної програми Сестринська справа першого (бакалаврського) рівня вищої освіти спеціальності 223 «Медсестринство», які працюють у закладах охорони здоров'я та проаналізувати законодавчу базу з питань імунопрофілактики медичних працівників.

Матеріал та методи дослідження. За допомогою Google-платформи проведено опитування серед здобувачів ОПП «Сестринська справа» першого (бакалаврського) рівня вищої освіти спеціальності 223 «Медсестринство», які навчаються за заочною (дистанційною) формою на базі Навчально-наукового медичного інституту ПДМУ. Було запропоновано заповнити анкету з дев'ятнадцяти питань у терміни грудень 2020 р. – січень 2021 р. До першої групи увійшли студентки І курсу (термін навчання: 1 рік на основі молодшого спеціаліста (молодшого бакалавра) спеціальності 5.12010102 Сестринська справа (випускники після 2009 р.). Серед 7 здобувачів освіти в опитуванні брали участь 6 студенток. До другої групи включено студенток ІІ курсу (термін навчання: 2 роки на основі молодшого спеціаліста спеціальності 5.12010102 Сестринська справа (випускники до 2009 р.). Серед 13 здобувачів освіти в опитуванні брали участь 12 студенток. На момент опитування 17 з 18 учасників працювали в закладах охорони здоров'я. Середній вік респондентів І групи склав 21,2 роки, стаж роботи в закладах охорони здоров'я – 1,6 роки; респондентів ІІ групи – 44,3 роки та 23,9 роки відповідно.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати анкетування здобувачів освіти щодо проходження вакцинації представлено в **таблиці.**

Всі респонденти на 100% отримали вакцину БЦЖ. Здобувачі освіти І групи також всі вакциновані проти вірусу гепатиту В (ВГВ). В Україні вакцинація проти ВГВ була рекомендована починаючи з 1996 р. для осіб з групи ризику, а з 2002 р. – для планової вакцинації дітей. Серед здобувачів освіти ІІ групи цей показник високий і складає 75%. Враховуючи вік респондентів, вони не були вакциновані проти ВГВ у дитинстві і такий високий ступінь охоплення, напевно, пов'язаний з їх професійною діяльністю. Всі 12 здобувачів освіти ІІ групи вакциновані проти поліомієліту та кору, проти дифтерії – 11 респондентів, проти правцю і краснухи – 10 і 9 респондентів відповідно. Серед шести респондентів І групи проти кору, краснухи, дифтерії та правцю вакциновано 4 здобувача освіти, проти поліомієліту – 5. На жаль, третина опитаних цієї групи не знають точно свій імунний статус щодо цих інфекційних захворювань. Половина здобувачів освіти І групи і чверть ІІ групи не знають точно чи вакциновані вони проти кашлюку.

В Україні вакцинація проти туберкульозу, ВГВ, поліомієліту, кору, краснухи, дифтерії, правцю, кашлюку включена до Календаря профілактичних щеплень і є обов'язковою [8]. Вакцинація від вітряної віспи та менінгококової інфекції проводиться за бажанням. За результатами опитування третина

Таблиця – Результати опитування здобувачів освіти щодо проходження вакцинації

Назва захворювання	І група (6 студенток)				ІІ група (12 студенток)			
	так, %	ні, %	не знаю точно, %	хворіла, %	так, %	ні, %	не знаю точно, %	хворіла, %
Туберкульоз	100				100			
Гепатит В	100				75	16,7	8,3	
Поліомієліт	83,3		16,7		100			
Кір	66,7		33,3		100			
Краснуха	66,7		33,3		75	16,7	8,3	
Дифтерія	66,7		33,3		91,7		8,3	
Кашлюк	50		50		66,7	8,3	25	
Правець	66,7		33,3		83,4	8,3	8,3	
Вітряна віспа	33,3	16,7	33,3	16,7	33,3	25	8,3	33,4
Менінгококова інфекція	16,7	33,3	50		25	50	25	

всіх учасників вакциновані проти вітряної віспи, а проти менінгококової інфекції в першій групі тільки 1 респондент та 3 відповідно у другій (**таблиця**). Отже, серед здобувачів освіти II групи більше вакцинованих респондентів порівняно з I групою, щодо обов'язкових і рекомендованих вакцин, а також більша обізнаність щодо свого імунного статусу. Отримані дані вказують, що здобувачі освіти II групи, які старші за віком у 2 рази та мають стаж роботи в закладах охорони здоров'я в 14,9 рази більше ніж здобувачі освіти I групи, ставляться до вакцинації більш відповідально та свідомо.

Вакцинація проти грипу дорослим людям, в т.ч. медичним працівникам, рекомендована сезонно раз на рік. Поміж здобувачів освіти I групи жоден не вакцинується проти грипу кожного року, 5 респондентів (83,3%) – ніколи не вакцинувалися від сезонного грипу і лише 1 – періодично (**рис. 1**). Поміж здобувачів освіти II групи кожного року вакцинується від сезонного грипу 25%, лише 4 респонденти (33,3%) ніколи не вакцинувалися і 5 – періодично (**рис. 1**). Отже, учасники II групи в 2,5 рази частіше вакцинуються проти сезонного грипу, що свідчить про високу відповідальність як до свого здоров'я так і пацієнтів. За результатами опитування 100% здобувачів освіти I групи та 91,7% – II групи вважають, що медичні працівники повинні бути вакциновані обов'язково. Аналогічна відповідь респондентів була щодо питання ознайомлення з Календарем щеплень, що затверджений в Україні. В цілому, всі 18 учасників опитування підтвердили позитивне ставлення до вакцинації.

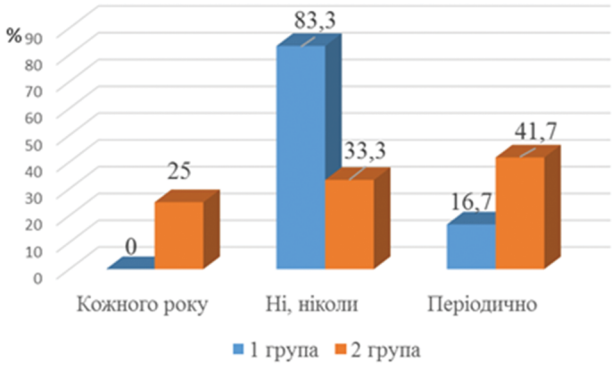

Рис. 1 – Результати опитування щодо вакцинації проти грипу

На сьогодні актуальним є питання вакцинації проти COVID-19. Медичні працівники визначені тією групою ризику, яка першочергово потребує захисту від цієї вірусної інфекції. На момент опитування екстрена вакцинація в Україні ще не була розпочата. Результати опитування щодо бажання вакцинуватися проти COVID-19 представлена на **рис. 2, 3**.

Рис. 2 – Результати опитування щодо бажання вакцинуватися проти COVID-19 (1 група)

Рис. 3 – Результати опитування щодо бажання вакцинуватися проти COVID-19 (2 група)

За Національним Календарем профілактичних щеплень, затвердженим наказом МОЗ України № 551 від 11.08.2014 р., який доповнює попередній наказ № 595 від 16.09.2011 р., в Україні передбачена обов'язкова вакцинація за віком проти 10 інфекцій: дифтерії, кашлюку, кору, поліомієліту, правця, туберкульозу, краснухи, епідемічного паротиту, гепатиту В та гемофільної інфекції. За наявності зареєстрованих комбінованих вакцин, до складу яких входять антигени для профілактики інфекцій, що визначені Календарем, використовують їх [9].

Однак, на думку експертів та враховуючи рекомендації ВООЗ і ЮНІСЕФ, до списку обов'язкових необхідно додати кілька нових щеплень, зокрема проти пневмококу, менінгококу, папіломавірусу людини, грипу [10].

Дорослим людям рекомендований певний перелік щеплень із дотриманням визначеного часового інтервалу [11]: від правця і дифтерії кожні 10 років; від грипу – сезонно; від вітряної віспи, якщо не хворіли раніше; від гепатитів А та В вакцинують людей з груп ризику; від папіломавірусу жінкам до 26 і чоловікам до 21 року. Якщо вони в старших вікових групах, необхідно проконсультуватись із лікарем. Вакцинація все ще може бути актуальною: від кліщового енцефаліту; від епідпаротиту, кору та краснухи.

Існує декілька міжнародних настанов, які регламентують проведення вакцинації медичним працівникам у світі. У вересні 2020 р. ВООЗ оновила свої рекомендації щодо вакцинації працівників охорони здоров'я (проти туберкульозу, гепатиту В, поліомієліту, дифтерії, кору, краснухи, менінгіту, грипу, вітряної віспи, кашлюку), а також зазначила захворювання, при яких немає достатніх підстав для проведення рутинної імунізації [6].

Серед інших поважних світових рекомендацій, щодо вакцинації, необхідно зазначити настанови Центру з контролю та профілактики захворювань у США (ЦКЗ, англ. Centers for Disease Control and Prevention, CDC) – федеральної агенції МОЗ США. Ця організація проводить свою діяльність на національному рівні, розробляє заходи щодо контролю та профілактики захворювань. У 2011 р. CDC було опубліковано рекомендації з вакцинації працівників охорони здоров'я. У документі передбачена вакцинація проти гепатиту В, грипу, вітряної віспи, правцю, дифтерії, кашлюку, менінгококової інфекції [7].

Згідно зі статтею 27 «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення» Закону України профілактичні щеплення з метою запобігання захворюванням на туберкульоз, поліомієліт, дифтерію, кашлюк, правець та кір в Україні є обов'язковими. Групи населення та категорії працівників, які підлягають профілактичним щепленням, у тому числі обов'язковим, а також порядок і терміни їх проведення визначаються центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я [3].

Вакцинацію проти туберкульозу ВООЗ рекомендує для людей невакцинованих, для тих, хто не має позитивної проби Манту або квантиферований тест негативний та мають ризик професійного контакту. В Україні щепленню для профілактики туберкульозу підлягають усі новонароджені діти, що не мають до цього протипоказань. Вакцинація проводиться на 3-5-ту добу життя дитини (не раніше 48-ї години після народження) вакциною БЦЖ.

Щодо ВГВ ВООЗ рекомендує проводити імунізацію медичним працівникам груп ризику зараження цим вірусом, які раніше не були щеплені і які мають контакт з кров'ю та продуктами крові на роботі або з іншими біологічними рідинами. CDC рекомендує проводити всім медичним працівникам щеплення з 3-х доз, якщо відсутні документальні підтвердження завершеної вакцинації проти гепатиту В або тестування на наявність поверхневого антигену ВГВ (HBsAg) виявило негативний результат. В України при необхідності проведення екстренної профілактики проти гепатиту В керуються наказом [12], що містить пункт, згідно якому особу, з кров'ю чи біологічними матеріалами якої відбувся випадок контакту, пов'язаний з виконанням професійних обов'язків, обстежують також на наявність інфекцій, зумовлених вірусами гепатитів С і В (проводять дослідження на наявність загальних антитіл до вірусу гепатитів С і В (анти-HCV) та поверхневого антигену ВГВ (HBsAg)) та проводять екстрену вакцинацію.

У США вакцинацію проти поліомієліту рекомендовано робити медпрацівникам, які працюють у лабораторіях з цим вірусом. Тоді як ВООЗ вважає, що всі медичні працівники повинні мати завершений курс первинної вакцинації проти цього захворювання. Додатковій ревакцинації підлягають ті працівники, які відбувають в ендемічні райони або туди, де є спалахи поліомієліту, а також робітники лабораторій. В Україні щеплення проти поліомієліту згідно Календаря щеплень є обов'язковою.

Стосовно кору ВООЗ наголошує, що всі медичні працівники повинні мати імунітет до кору, а також мати підтвердження про імунітет або документацію про імунізацію як умову при працевлаштуванні. CDC рекомендує отримати дві дози вакцини MMR (MMR – комбінована вакцина для профілактики кору, епідпаротиту, краснухи) медичним працівникам, які народились у 1957 р. або пізніше, при відсутності серологічних доказів імунітету або попередньої вакцинації проти кору. В Україні, враховуючи спалахи кору в 2017-2019 рр., зареєстровано наказ МОЗ України від 26.06.2018 р. № 1216 «Про проведення обов'язкових профілактичних щеплень проти кору за епідемічними показаннями» [13], наказ МОЗ України від 23.04.2019 р. № 958 «Про внесення змін до Календаря профілактичних щеплень в Україні» [14]. В останньому наголошується: «Для профілактики кору, епідемічного паротиту, краснухи при виникненні осередку (наявність контактних осіб) цих інфекцій проводять вакцинацію в перші три дні від моменту контакту (якомога раніше)». Це стосується і медпрацівників: «якщо вони не хворіли на вказані інфекції та/або не мають зазначеного в медичній документації підтвердження введення двох доз вакцини, або мають негативні результати лабораторного обстеження щодо наявності специфічних антитіл IgG».

Згідно рекомендаціям ВООЗ, якщо вакцина проти краснухи введена в національну програму, то всі медпрацівники повинні мати імунітет проти краснухи, імунізація є обов'язковою умовою при працевлаштуванні. Зважаючи на особливу небезпечність цієї інфекції для вагітних жінок, для майбутньої дитини, медпрацівники акушерських стаціонарів закордоном не допускаються до роботи з вагітними, якщо вони не мають антитіл до вірусу краснухи.

Щодо вакцинації проти дифтерії, всі працівники закладів охорони здоров'я повинні бути вакциновані відповідно Календаря профілактичних щеплень. Першу планову ревакцинацію дорослих за віком та епідпоказаннями, які раніше були щеплені, проводять АДП-М (АДП-М – правцевий анатоксин, комбінований з дифтерійним анатоксином (зі зменшеним вмістом антигенів)) у віці 26 років з подальшою плановою ревакцинацією АДП-М

з мінімальним інтервалом 10 років від попереднього щеплення АДП-М. Згідно наказу № 551 МОЗ України від 11.08.2014 р. для профілактики дифтерії при виникненні осередку інфекції контактні особи, в т.ч. медичні працівники, залежно від їх вакцинального статусу підлягають негайній імунізації [9]. Так особи, імунізовані згідно з цим Календарем, повинні отримати додаткову дозу АДП-М анатоксину, якщо після останнього щеплення проти дифтерії пройшло не менше року.

ВООЗ вважає, що медичні працівники мають бути пріоритетною групою для отримання вакцини проти кашлюку. CDC рекомендують медичному працівнику отримати разову дозу вакцини Tdap (Tdap – комбінована вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку) якомога швидше, якщо раніше не отримували цю вакцину і кожні 10 років після цього робити бустер Td (АДП-М) або Tdap. А вагітним медичним працівникам потрібно отримувати дозу Tdap під час кожної вагітності.

У зв'язку з небезпекою менінгітів для здоров'я населення ВООЗ оголосила про прийняття стратегії «Defeating meningitis by 2030» («Подолання менінгіту до 2030 р.»). Мета стратегії – елімінація епідемії менігіту, зменшення випадків захворювання та смерті від вакцинокерованих менінгітів на 80% і зниження кількості ускладнень від менінгіту на 50%. В Україні переважна більшість випадків менінгококової інфекції спричинюється серотипом В менінгокока. Проведення вакцинації проти менінгококової інфекції із застосуванням полісахаридних капсулярних вакцин рекомендується таким групам населення: особам груп ризику розвитку менінгококової інфекції (аспленія, порушення системи комплементу); дітям та дорослим за епідпоказаннями; особам, які планують відвідати ендемічні регіони: Непал, Кенію, Саудівську Аравію, країни менінгококового поясу Африки. Це стосується і медичних працівників, які від'їжджають на роботу в ці регіони або працюють в Україні з пацієнтами, які можуть бути потенційним джерелом менінгококової інфекції (наприклад, працівники лабораторій) [1].

Щодо імунізації проти вітряної віспи ВООЗ вважає, що вакцинація медичних працівників дозволить створити бар'єр для пацієнтів групи ризику щодо розповсюдження інфекції. Тому відповідні структури країн повинні розглянути питання про щеплення потенційно сприятливих медичних працівників, тобто невакцинованих і без анамнезу вітряної віспи. CDC рекомендує дві дози вакцини проти вітряної віспи з інтервалом 4 тижні працівникам, які не хворіли на вітряну віспу, або не були вакциновані проти цієї інфекції, а також, якщо немає серологічних доказів імунітету або попередньої вакцини. Постконтактну профілактику необхідно проводити в перші 76-96 годин після контакту. Якщо є протипоказання до введення вакцини, використовують специфічний імуноглобулін проти вітряної віспи. В Україні цей препарат не зареєстровано, тому в окремих випадках застосовують off-label імуноглобулін.

Медичні працівники є важливою групою для вакцинації проти грипу. ВООЗ та CDC рекомендують щорічну імунізацію одноразовою дозою. Вакцинуючи себе проти грипу медичний працівник захищає своїх пацієнтів, особливо тих, хто має фактори ризику.

Щодо безпечного контакту вакцинованого медичного працівника з пацієнтами треба зазначити наказ МОЗ України 11.10.2019 р. № 2070 (розділ 5.8. Вакцинація осіб, що перебувають у контакті з особою, що має тяжку імуносупресію, імунодефіцит (за винятком ВІЛ-інфікованих)) [15]. Медичні працівники, які перебувають в контакті з імунокомпрометованими особами (отримують імуносупресивну терапію, імунодефіцит) можуть бути щеплені інактивованими вакцинами за віком відповідно до Календаря щеплень та можуть бути вакциновані проти грипу (інактивована вакцина), тому що всі інактивовані вакцини є безпечними для вище зазначених осіб. Ця категорія медичних працівників мають бути щеплені живими вакцинами (проти кору, епідемічного паротиту та краснухи). Є певні винятки для вакцини проти вітряної віспи. Імунокомпрометованим особам слід уникати контакту з особами, у яких розвинулися висипання на шкірі в результаті вакцинації проти вітряної віспи, до моменту припинення цих висипань.

Висновки. Серед опитаних здобувачів освіти, які працюють у закладах охорони здоров'я, спостерігається достатньо високий рівень охоплення вакцинацією. Імунопрофілактика медичних працівників є актуальною, тому що вони знаходяться в групі ризику щодо інфікування. Враховуючи особливості своєї професійної діяльності, контакту з хворими та потенційно хворими людьми, працівники закладів охорони здоров'я повинні бути захищені шляхом вакцинації та бути джерелом достовірної інформації для пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень. Планується подальше дослідження питання вакцинації серед здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності 222 «Медицина» ПДМУ.

References

1. Infektsiyi ta imunitet: aktualni pytannya diagnostyky, likuvannya ta profilaktyky infektsiynykh zakhvoryuvan [Infection and Immunity: Actual questions of diagnosis, treatment and prevention of infectious diseases]. *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya*. 2020; 8(129): 16-19. [Ukrainian]

2. Vaktsynnyy Samit 2018. Novi vyklyky dlya systemy gromadskogo zdorov'ya. Vid zapobigannya okremym zakhvoryuvannyam – do pokrashchennya zdorov'ya vsogo suspilstva [Vaccine summit 2018. New challenges for public health. From the prevention of a separate disease - to improve the health of the whole society]. *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya*. 2018; 8: 34-35. [Ukrainian]
3. Zakon Ukrayiny № 2801-XII vid 2021 Apr 23. Osnovy zakonodavstva Ukrayiny pro okhoronu zdorov'ya [Fundamentals of Ukrainian Health Legislation]. [Ukrainian]. [Internet]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text
4. Williams W, Lu PJ, O'Halloran A, Kim D, Grohskopf L, Pilishvili T. et al. Surveillance of vaccination coverage among adult populations - United States, 2014. *MMWR Surveill Summ*. 2016; 65(1): 1-36.
5. Healthy People. gov. Immunization and infectious diseases. [Internet]. Available from: https://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/immunization-and-infectious-diseases
6. Summary of WHO position papers – immunization of health care workers: table 4. World Health Organization. [Internet]. Available from: https://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table4.pdf
7. Shefer A, Atkinson W, Friedman C, Kuhar D, Mootrey G, Bialek S. Immunization of health-care personnel: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention; 2011 Nov 25. [Internet]. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6007a1.htm
8. Chernyshova L, Lapiy F, Volokha A, Red. *Imunoprofilaktyka infektsiynykh khvoroby* [Immunoprophylaxis of infectious diseases]. Navch-metod posibnyk. 2-ge vyd. Kyiv: Medytsyna; 2019. 318 s. [Ukrainian]
9. Nakaz MOZ Ukrayiny № 551 vid 2014 Aug 11. Pro udoskonalennya provedennya profilaktychnykh shcheplen v Ukrayini [On improving prophylactic vaccinations in Ukraine]. [Ukrainian]. [Internet]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1237-14#Text
10. Galchuk O, Tolokova T. Suchasni pidkhody do provedennya planovoyi imunizatsiyi u yevropeyskykh krayinakh [Modern approaches to the planned immunization in European countries]. *Medsestrynstvo*. 2020; 2: 31-33. [Ukrainian]
11. Tolokova T, Galchuk O. Aktualni pytannya vaktsynatsiyi v Ukrayini [Actual issues of vaccination in Ukraine]. *Medsestrynstvo*. 2019; 4: 15-18. [Ukrainian]
12. Nakaz MOZ Ukrayiny № 955 vid 2013 Nov 5. Pro poryadok provedennya ekstrenoyi postkontaktnoyi profilaktyky VIL-infektsiyi u pratsivnykiv pry vykonanni profesiynykh obov'yazkiv [On the procedure for conducting an emergency post-contact prevention of HIV infection in employees in the performance of professional duties]. [Ukrainian]. [Internet]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1980-13#Text
13. Nakaz MOZ Ukrayiny № 1216 vid 2018 Jul 26. Pro provedennya obov'yazkovykh profilaktychnykh shcheplen proty koru za epidemichnymy pokazannyamy [On mandatory prophylactic vaccinations against measles behind epidemic indications]. [Ukrainian]. [Internet]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1216282-18#Text
14. Nakaz MOZ Ukrayiny № 958 vid 2019 Apr 23. Pro vnesennya zmin do Kalendarya profilaktychnykh shcheplen v Ukrayini [On amendments to the calendar of prevention vaccination in Ukraine]. [Ukrainian]. [Internet]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0442-19#Text
15. Nakaz MOZ Ukrayiny № 2070 vid 2019 Oct 11. Pro vnesennya zmin do Kalendarya profilaktychnykh shcheplen v Ukrayini ta Pereliku medychnykh protypokazan do provedennya profilaktychnykh shcheplen [On amendments to the calendar of prevention vaccination in Ukraine and a list of medical contraindications for preventive vaccinations]. [Ukrainian]. [Internet]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1182-19#Text

УДК 614.253.1 - 084

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВАКЦИНАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Чечотина С. Ю., Сидоренко А. Г., Кундий Ж. П., Луценко Р. В., Девяткина Н. Н.

Резюме. Вакцинация – наиболее эффективный, безопасный и доступный метод снижения уровня инфекционной заболеваемости. Особенной актуальности в последнее время приобретают вопросы контроля инфекционных заболеваний среди работников системы охраны здоровья.

Цель исследования: изучить степень охвата вакцинацией соискателей ОПП Сестринское дело первого (бакалаврского) уровня высшего образования специальности 223 «Медсестринство», работающих в учреждениях здравоохранения, и проанализировать законодательную базу по вопросам иммуннопрофилактики медицинских работников.

Материали и методы исследований. С помощью Google-платформы опрошены соискатели образования, которые обучаются на заочной (дистанционной) форме на базе Учебно-научного медицинского института ПГМУ, разделенные на две группы.

Результаты исследований. Все респонденты двух групп на 100% привиты вакциной БЦЖ. Соискатели образования I группы также все вакцинированы против вируса гепатита В. Среди соискателей об-

разования II группы этот показатель высокий и составляет 75%. Все 12 соискателей образования II группы вакцинированы против полиомиелита и кори, против дифтерии – 11 респондентов, против столбняка и краснухи – 10 и 9 респондентов соответственно. Среди шести респондентов I группы против кори, краснухи, дифтерии и столбняка вакцинировано 4 соискателя образования, против полиомиелита – 5. Участники II группы в 2,5 раза чаще вакцинируються против сезонного гриппа, что свидетельствует о высокой ответственности как к своему здоровью, так и пациентов. Все участники подтвердили позитивное отношение к вакцинации. В статье проанализированы рекомендации ВОЗ, CDC и приказов МОЗ Украины относительно вакцинации медицинских работников.

Выводы. Среди опрошенных соискателей образования, которые работают в учреждениях охраны здоровья, наблюдается достаточно высокий уровень охвата вакцинацией. Іммунопрофилактика медицинских работников является актуальной, потому что они находятся в группе риска относительно инфицирования. Учитывая особенности своей профессиональной деятельности, контакта с больными и потенциально больными людьми, работники учреждений охраны здоровья должны быть защищены путем вакцинации и быть источником достоверной информации для пациентов.

Ключевые слова: вакцинация, медицинские работники, соискатели образования.

UDC 614.253.1 - 084

Topical Issues of Vaccination of Health Professionals

Chechotina S. Yu., Sydorenko A. H., Kundiy Zh. P., Lutsenko R. V., Deviatkina N. M.

Abstract. Vaccination is one of the most successful and economically effective measures of the prevention of infectious diseases among all other measures which exist nowadays. The decrease of the level of community immunity leads to the risk of the recurrent disease progressing in adults and teenagers and also the deterioration of epidemiological situation. The issues of the control of infectious diseases among health care professionals have recently become significant.

The purpose of the study is to investigate the level of vaccination rate of recipients of the first (Bachelor degree) of higher education in specialty 223 «Nursing», who work in medical institutions and to analyze legal framework of immune prevention of health professionals.

Materials and methods. With the help of Google-platform, we conducted a survey among recipients of higher education, who follow online higher education at Educational and Scientific Medical Institute of Poltava State Medical University, who were divided into two groups.

Results. All recipients of both two groups received Bacillus Calmette-Guerin vaccine. Recipients of higher education of the 1st group also were vaccinated against hepatitis B virus. Among recipients of the 2nd group this index is high and is 75%. All 12 recipients of higher education of the 2nd group were vaccinated against poliomyelitis and measles, against diphtheria – 11 respondents, 10 and 9 correspondingly against tetanus and rubella. Among 6 responders of the 1st group against measles, rubella, diphtheria and tetanus 4 recipients of higher education were vaccinated, and 5 ones – against poliomyelitis. Members of the 2nd group by 2.5 times are more often vaccinated against seasonal grippe that proves the high level of responsibility for both their health and patients'. All members of the survey confirmed positive attitude to the vaccination. The article has been concerned with the analysis of World Health Organization recommendations, Center for Disease Control and orders of the Ministry of Health of Ukraine about vaccination of medical professionals.

Conclusion. Therefore, among respondents, who work in medical institutions, there is enough high level of vaccination rate. Immunological prevention of health care workers is topical one, because they are in the risk group of the vaccination. Considering peculiarities of profession, contact with patients and potentially sick people, health professionals must be vaccinated and be the source of accurate information for patients.

Keywords: vaccination, health professionals, recipients of higher education.

ORCID and contributionship:
Svitlana Yu. Chechotina: 0000-0003-2822-2337[B,D]
Antonina H. Sydorenko: 0000-0002-9853-5892[B,E]
Zhanna P. Kundiy: 0000-0002-9739-6624[A,F]
Ruslan V. Lutsenko: 0000-0003-0277-0458[A,F]
Nataliia M. Deviatkina: 0000-0003-0137-2124[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
Svitlana Yu. Chechotina
Poltava, Poltava State Medical University,
Department of Experimental and Clinical Pharmacology with Clinical Immunology and Allergology
23, Shevchenko St., Poltava 36011, Ukraine
tel: +380950231128, e-mail: chechotina.svitlana@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/jmbs06.04.134
УДК 616.5-002.34\-002,35:617.52]-036-07
Ковпак Л. В., Лещук Є. С., Лещук С. Є.,
Маслюк М. В., Мартинець М. Я., Ружицька О. В.

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ ОБГРУНТУВАННЯ УДОСКОНАЛЕННЯ МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ ФУРУНКУЛІВ ТА КАРБУНКУЛІВ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Мета роботи. Дослідити ефективність лікування фурункулів та карбункулів щелепно-лицевої ділянки шляхом застосування препарату на основі плодів перцю стручкового.

*Матеріал та методи дослідження***.** Проведено аналіз результатів обстеження та лікування 45 хворих із фурункулами та карбункулами щелепно-лицевої ділянки в стадії абсцедування. На перший, третій, сьомий та десятий день лікування, було вивчено низку клінічних показників (наявність та інтенсивність набряку та інфільтрату, стан реґіонарних лімфатичних вузлів, наявність та інтенсивність болю у вогнищі запалення, терміни очищення рани від ексудату, інтенсивність регенерації, тривалість перебування на стаціонарному лікуванні) та показники отримані лабораторними методами (загальна кількість лейкоцитів, лейкоцитарний індекс інтоксикації, швидкість осідання еритроцитів), і співставлено із цими ж параметрами в осіб контрольної групи, яким проводили традиційне лікування; та при застосуванні препарату порівняння – 3% мазі прополісу.

*Результати та їх обговорення***.** Аналіз отриманих результатів показав, що незважаючи на схожість клінічної картини та лабораторних показників при поступленні у стаціонар, загоєння гнійних ран під впливом фітогелю перцю стручкового було ефективнішим ніж у порівнянні з традиційними методиками хірургічного лікування. Так, епітелізація рани у пацієнтів дослідної групи № 1 спостерігалась в середньому на сьомий день, що було достовірно швидше ніж у інших дослідних групах. Санація вогнища запалення зумовила також зменшення інтоксикації організму, що можна прослідкувати за динамікою зміни ступеня лейкоцитозу, лейкоцитарного індексу інтоксикації, швидкості осідання еритроцитів. На десятий день клінічні показники крові у пацієнтів дослідної групи № 1 були близькі до даних середньостатистичної норми. Як наслідок істотно скорочувались і терміни перебування на стаціонарному лікуванні. Середній ліжко-день у дослідній групі №1 становив 7,5 днів, що є вірогідно меншим ніж у пацієнтів контрольної та дослідної групи №2.

Висновки. За результатами клінічних та лабораторних досліджень доведено ефективність запропонованої методики у порівнянні із традиційним лікуванням фурункулів та карбункулів щелепно-лицевої ділянки.

Ключові слова: фурункули та карбункули щелепно-лицевої ділянки, фітогель плодів перцю стручкового, хірургічне лікування, протизапальна дія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Удосконалення методів діагностики та способів хірургічного і ортопедичного лікуванння дефектів зубо-щелепової системи пацієнтів з урахуванням індивідуалізованих етіопатогенетичних, клінічних і морфофункціональних факторів», № держ. реєстрації 0119U104027.

Вступ. Важливе місце серед гострих запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки (ЩЛД) неодонтогенного походження займають фурункули та карбункули. Вони зарекомендували себе як небезпечні для життя запальні процеси, що відрізняються важким перебігом, особливо в стадії абсцедування та можливим розвитком таких небезпечних ускладнень, як флебіт і тромбофлебіт лицевих вен, тромбоз кавернозного синуса і інші. Запорукою сприятливого прогнозу є вчасна діагностика та адекватне лікування. Незважаючи на досягнуті успіхи в лікуванні даної патології результати його не завжди можна вважати задовільними [1, 2]. Як відомо, головним компонентом лікування

при абсцедуючій формі фурункулів та карбункулів ЩЛД є адекватне та своєчасне хірургічне втручання. Іншим, не менш важливим, є місцевий вплив на ділянку запалення, що забезпечить швидке очищення рани та формування рубця. Вибір засобів для місцевого застосування при лікуванні фурункулів та карбункулів ЩЛД досі залишається дискутабельним питанням, незважаючи на їх широкий вибір. Більшість з існуючих препаратів, попри свою ефективність, не завжди є безпечними, часто можуть викликати появу побічних реакцій місцевого та загального характеру. Тому є необхідність у створенні і вивченні нових ефективних засобів природнього походження, які на відміну від синтетичних характеризуються високою біодоступністю, широким спектром фармакологічних ефектів, порівняно рідкою появою побічних, зокрема, алергічних реакцій, відсутністю лікарської залежності та тахіфілаксії [3, 4].

Для клінічного застосування розроблений фітогель з протизапальною та знечулюючою дією (патент на корисну модель № 30032 «Фітогель з протизапальною та знечулюючою дією»). Терапевтичні властивості зумовлені наявністю в його складі основної діючої речовини – алкалоїду капсаїцину та інших біологічно активних сполук (вітамінів, флавоноїдів, мінеральних речовин та ін.), які впливають на основні патогенетичні ланки запалення. Капсаїцин має виражену кератопластичну дію та нормалізує мікроциркуляцію в тканинах [5].

Мета роботи. Дослідити ефективність лікування фурункулів та карбункулів ЩЛД шляхом застосування препарату на основі плодів перцю стручкового.

Матеріал та методи дослідження. Проведено аналіз результатів обстеження та лікування 45 хворих (27 чоловіків і 18 жінок) із запальними процесами м'яких тканин ЩЛД неодонтогенного походження (фурункулом та карбункулом в стадії абсцедування). Вік пацієнтів становив 18-59 років. Вагітні жінки, годуючі матері, пацієнти зі супутніми захворюваннями не були включені в дослідження. Усі хворі перебували на стаціонарному лікуванні у ЛОР-ЩЛХ відділенні КНП ЛОР «ЛОГВВІР» імені Юрія Липи – базовому відділенні кафедри хірургічної та ортопедичної стоматології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

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.

У всіх пацієнтів невід'ємним компонентом комплексного лікування було хірургічне втручання зовнішньоротовим доступом та дренування патологічного вогнища. Операції проводили в умовах місцевого або загального знечулення. Всі хворі отримували антибактеріальні препарати (Цефтріаксон 1,0 г, 2 рази на добу, внутрішньом'язово, 7 днів), нестероїдні протизапальні засоби (Німесил 2 рази на добу, перорально, 4 дні) та дезінтоксикаційну терапію (розчин реосорбілакту 200 мл, внутрішньовенно, 3 дні).

За способом місцевого лікування гнійної рани усі пацієнти були поділені на 3 групи:

І група – контрольна (17 хворих) – пацієнти, яким проводили традиційне місцеве лікування, що включало розкриття гнійного вогнища, ревізію рани та промивання 0,05% розчином фурациліну для повної евакуації з рани ексудату, дренування стрічковими або трубчастими дренажами, накладання асептичної пов'язки.

Лікування пацієнтів ІІ групи – дослідна група №1 (15 хворих) проводили аналогічно з контрольною групою, з цією відмінністю, що у післяопераційному періоді щоденно після промивання рани 0,05% розчином фурациліну, застосовували гель на основі фітосубстанції стручкового перцю у кількості 0,2-0,3 мг, який вводили на марлевих стрічках на 10-15 хвилин протягом 7 днів.

При лікуванні пацієнтів ІІІ групи -дослідна група №2 (13 хворих) у післяопераційному періоді за аналогічною схемою застосовували 3% мазь прополісу.

Клінічне обстеження пацієнтів проводили згідно із загальноприйнятою методикою. Для вивчення дії препаратів в динаміці на 1-й, 3-й, 7-й, 10-й день дослідження оцінювали низку клінічних симптомів, що характеризують місцевий перебіг гострого запального процесу (наявність та інтенсивність набряку та інфільтрату, стан реґіонарних лімфатичних вузлів, наявність та інтенсивність болю у вогнищі запалення, терміни очищення рани від ексудату, інтенсивність регенерації), показники отримані лабораторними методами (кількість лейкоцитів і лейкограма, лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)) та тривалість перебування на стаціонарному лікуванні.

Ступінь виразності кожного з названих симптомів оцінювався за 4-бальною шкалою. Інтерпретували отримані результат наступним чином: 0 балів – повна відсутність симптому; 1 бал – незначний ступінь вираженості симптому; 2 бали –

помірний ступінь вираженості симптому і 3 бали – виражений ступінь прояву симптому.

Між дослідними групами пацієнтів не було значних відмінностей у розподілі за статтю, віком, клінічною картиною при поступленні, діагнозом, типом та тривалістю втручання, загальному медикаментозному лікуванні. В усіх пацієнтів було проведене адекватне знечулення для хірургічного лікування. Це дає право зміни, які відбувалися в перебігу захворювання та клінічних показниках, вважати як викликані безпосередньою дією на рану застосовуваних медикаментозних засобів.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою Microsoft Excel. Для оцінки розбіжностей між середніми величинами при нормальному розподілі вибіркових сукупностей використовували t-критерій Стьюдента. При перевірці гіпотез використовувався рівень значимості p <0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. При огляді хворих у перший день після хірургічного втручання, краї рани ущільнені і набряклі. Шкіра над зоною набряку гіперемійована, гаряча на дотик і болюча при пальпації. Некротичні тканини щільно фіксовані до країв рани. Характерні гнійно-геморагічні виділення з рани. У **таблиці 1** представлені результати клініко-лабораторних методів дослідження, проведених в перший день лікування.

Таблиця 1 – Оцінка тяжкості клінічного стану в 1-й день спостереження

Клінічні симптоми	Групи пацієнтів		
	Контрольна група	Дослідна група № 1	Дослідна група № 2
Набряк м'яких тканин зі сторони запалення	2,58±0,11	2,65±0,10	2,59±0,11
Інфільтрація м'яких тканин зі сторони запалення	2,42±0,11	2,51±0,09	2,46±0,13
Консистенція інфільтрату	2,46±0,11	2,30±0,08	2,34±0,13
Колір шкіри над інфільтратом	2,28±0,10	2,35±0,09	2,34±0,13
Стан реґіонарних лімфатичних вузлів	2,00±0,16	2,13±0,13	1,91±0,18
Інтенсивність болю у вогнищі запалення	2,30±0,11	1,86±0,13*,**	2,26±0,14
Лейкоцитоз	2,65±0,10	2,59±0,09	2,63±0,12
ШОЕ	2,81±0,07	2,65±0,09	2,77±0,10
ЛІІ	2,51±0,11	2,49±0,09	2,47±0,14

Примітки: * - достовірні відмінності (p <0,05) від відповідних показників у контрольній групі; ** - достовірні відмінності (p <0,05) від відповідних показників у другій дослідній групі

Згідно з отриманими результатами у перший день дослідження немає достовірної відмінності (p <0,05) між клінічними та лабораторними показниками хворих контрольної та дослідних груп. Спостерігалось лише істотне зменшення болючості (на 19 % у порівнянні з контрольною групою, та на 18 % у порівнянні з дослідною групою № 2) у вогнищі запалення після застосування фітогелю, що пов'язано з його знечулюючими властивостями. Відсутність достовірної різниці між клініко-лабораторними показниками контрольної і дослідних груп зумовлено недостатністю впливу досліджуваних засобів на рану.

Від третього дня після хірургічного втручання запальна реакція поступово стихає і рановий процес переходить у період репарації, клінічною ознакою якої є поява в рані грануляційної тканини. У хворих дослідної групи №1 в ділянці хірургічного втручання зафіксовано помірно виражену інфільтрацію країв рани, характерна поява грануляцій яскраво-червоного кольору, прослідковувались незначні серозно-геморагічні виділення з рани. Натомість, у хворих контрольної групи та дослідної групи №2 виділення були ряснішими та мали гнійний характер. Результати проведених досліджень показали, що у хворих дослідної групи № 1 були достовірно менш виражені набряк та інфільтрація м'яких тканин, інтенсивність болю. Так, набряк зі сторони запалення був на 22 % меншим ніж у контрольній групі та на 18 % у порівнянні з дослідною групою №2 (**табл. 2**).

Схожа тенденція спостерігалась і з іншими клінічними симптомами. Нормалізація місцевого стану зумовила і зменшення інтоксикації організму, що можна прослідкувати за динамікою зміни ступеня лейкоцитозу, ЛІІ та ШОЕ. Для прикладу, середній вміст лейкоцитів крові у дослідній групі №1 становив15×10^9, тоді як у інших групах був достовірно вищим.

При огляді рани на сьомий день дослідження виявлено рівномірне скорочення країв і стінок рани у порівнянні з розмірами рани у попередні дні та ознаки інтенсивної епітелізації, що вказує на нормальне протікання ранового процесу. У контрольній та дослідній групі №2 репаративні процеси були істотно сповільнені. У **таблиці 3** подано результати клінічних і лабораторних методів дослідження, проведених на 7-й день лікування.

При порівнянні результатів клінічного перебігу запального процесу встановлено, що найповільніше зменшувався набряк та розсмоктувались інфільтрати, припинялись гнійні виділення, з'являлись грануляції і відбувалась епітелізація ран у хворих контрольної групи. При використанні

Таблиця 2 – Оцінка тяжкості клінічного стану на 3-й день спостереження

Клінічні симптоми	Групи пацієнтів		
	Контрольна група	Дослідна група № 1	Дослідна група № 2
Набряк м'яких тканин зі сторони запалення	2,16±0,15	1,68±0,12*,**	2,06±0,13
Інфільтрація м'яких тканин зі сторони запалення	1,79±0,14	1,38±0,18*	1,686±0,15
Консистенція інфільтрату	1,84±0,12	1,24±0,12*,**	1,57±0,11
Колір шкіри над інфільтратом	1,74±0,14	1,41±0,12*	1,428±0,11
Стан реґіонарних лімфатичних вузлів	1,51±0,11	1,22±0,11*	1,29±0,12
Інтенсивність болю у вогнищі запалення	1,84±1,13	1,13±0,12*,**	1,60±0,12
Лейкоцитоз	1,81±0,10	1,46±0,11*,**	1,74±0,11
ШОЕ	1,86±0,14	1,49±0,12*	1,69±0,13
ЛІІ	1,79±0,12	1,32±0,09*,**	1,60±0,12

Примітки: * - достовірні відмінності (p <0,05) від відповідних показників у контрольній групі; ** - достовірні відмінності (p <0,05) від відповідних показників у другій дослідній групі

Таблиця 3 – Оцінка важкості клінічного стану на 7-й день спостереження

Клінічні симптоми	Групи пацієнтів		
	Контрольна група	Дослідна група № 1	Дослідна група № 2
Набряк м'яких тканин зі сторони запалення	1,16±0,10	0,76±0,11*,**	1,00±0,08
Інфільтрація м'яких тканин зі сторони запалення	1,07±0,08	0,65±0,11*,**	0,91±0,09
Консистенція інфільтрату	0,91±0,09	0,51±0,09*,**	0,74±0,08
Колір шкіри над інфільтратом	0,88±0,10	0,51±0,09*,**	0,74±0,08
Стан реґіонарних лімфатичних вузлів	0,81±0,08	0,51±0,10*,**	0,77±0,10
Інтенсивність болю у вогнищі запалення	0,58±0,09	0,22±0,07*,**	0,49±0,10
Лейкоцитоз	0,77±0,07	0,46±0,10*,**	0,71±0,08
ШОЕ	0,65±0,11	0,32±0,10*,**	0,60±0,12
ЛІІ	0,70±0,09	0,40±0,09*,**	0,66±0,09

Примітки: *- достовірні відмінності (p <0,05) від відповідних показників у контрольній групі; ** - достовірні відмінності (p <0,05) від відповідних показників у другій дослідній групі

фітогелю у пацієнтів дослідної групи № 1 відзначалось значне скорочення всіх вищезгаданих показників у порівнянні з хворими дослідної групи № 2. Зокрема, інфільтрація тканин зі сторони запалення зменшилась приблизно на 39 % у порівнянні з контрольною групою, та на 29 % у порівнянні з дослідною групою № 2.

Локальні зміни кровообігу і обмінних процесів у ділянці запалення, як правило, поєднуються з комплексом метаболічних та функціональних розладів на рівні цілісного організму. Це у свою чергу знаходить відображення в картині крові. Досліджувані показники крові при застосуванні фітогелю достовірно (p <0,05) відрізнялися від аналогічно визначених у пацієнтів контрольної та дослідної групи № 2. Для прикладу, середній показник ШОЕ був у два рази нижчий у дослідній групі № 1 при порівнянні з показниками інших груп.

На десятий день лікування всі досліджувані клінічно-лабораторні показники у групі пацієнтів лікованих фітогелем перцю стручкового, істотно відрізнялись від показників (p <0,05), отриманих у інших групах хворих та були близькі до даних середньостатистичної норми (**табл. 4**).

Використання фітогелю в комплексному лікуванні фурункулів та карбункулів ЩЛД у пацієнтів сприяло значному покращанню результатів лікування шляхом швидшого очищення рани від гнійно-некротичного вмісту та утворення в ній грануляційної тканини. Епітелізація рани у пацієнтів дослідної групи № 1 спостерігалась в середньому на сьомий день, що було достовірно швидше у порівнянні з традиційними методиками хірургічного лікування.

Санація вогнища запалення зумовила також зменшення інтоксикації організму, що можна прослідкувати за динамікою зміни ступеня лейкоцитозу, ЛІІ, ШОЕ. Показник рівня лейкоцитозу та ЛІІ був істотно нижчим у порівнянні з дослідною групою № 2 тощо.

Таблиця 4 - Оцінка важкості клінічного стану на 10-й день спостереження

Клінічні симптоми	Групи пацієнтів		
	Контрольна група	Дослідна група № 1	Дослідна група № 2
Набряк м'яких тканин зі сторони запалення	0,45±0,10	0,15±0,11*,,,	0,30±0,08
Інфільтрація м'яких тканин зі сторони запалення	0,60±0,08	0,25±0,11*,,,	0,31±0,09
Консистенція інфільтрату	0,38±0,09	0,18±0,09*,,,	0,32±0,08
Колір шкіри над інфільтратом	0,53±0,10	0,25±0,09*,,,	0,49±0,08
Стан реґіонарних лімфатичних вузлів	0,52±0,08	0,29±0,10*,,,	0,47±0,10
Інтенсивність болю у вогнищі запалення	0,32±0,09	0,10±0,07*,,,	0,25±0,10
Терміни очищення рани від ексудату	2,35±0,08	1,86±0,09*,,,	2,14±0,11
Терміни епітелізації рани	1,98±0,08	1,24±0,08*,,,	1,74±0,08
Терміни перебування на стаціонарному лікуванні	1,90±0,10	1,30±0,12*,,,	1,74±0,10
Лейкоцитоз	0,30±0,07	0,20±0,08*,,,	0,421±0,08
ШОЕ	0,42±0,11	0,22±0,10*,,,	0,50±0,12
ЛІІ	0,39±0,09	0,20±0,09*,,,	0,45±0,09

Примітки: * - достовірні відмінності (p <0,05) від відповідних показників у контрольній групі; ,, - достовірні відмінності (p <0,05) від відповідних показників у другій дослідній групі

Як наслідок, істотно скорочувалась і тривалість перебування на стаціонарному лікуванні. Так середній ліжко-день у дослідній групі №1 становив 7,5 днів, що вірогідно було меншим ніж у пацієнтів контрольної та дослідної групи №2.

Аналізуючи динаміку змін ступеня вираженості місцевих проявів у вогнищі запалення, необхідно відзначити, що вираженість больового симптому зменшувалась в дослідній групі № 1 швидше, ніж у контрольній та дослідній групі № 2, достовірно знизившись вже на першу добу. На десяту добу пацієнти дослідної групи № 1 біль у вогнищі запалення практично не відзначали, тоді як у хворих контрольної групи та у пацієнтів дослідної групи № 2 спостерігали помірний біль. Такі виражені знеболюючі властивості можна пояснити тим, що основною діючою речовиною, яка входить до складу фітогелю є капсаїцин. Низка досліджень вказують що капсаїцин є екзогенним лігандом специфічних мембранних рецепторів (ванілоїдних рецепторів) розміщених на нервових закінченнях первинних аферентних волокон і при дії на них зумовлює знечулювальний ефект [6].

Для кількісного вираження деяких клінічних даних визначали ЛІІ. Це дало можливість отримати більш точну інформацію про загальний стан хворого та ефективність проведеного лікування. При надходженні хворих в стаціонар протягом першої доби ЛІІ практично не відрізнявся у всіх пацієнтів, незалежно від того як далі розвивався процес. Але вже на 3-4 добу ЛІІ змінювався в залежності від подальшого перебігу запального процесу. Відзначено, що нормалізація показників крові у пацієнтів контрольної групи відбувалась повільніше, що зумовлено пізнішим копіюванням запального процесу. У перший день дослідження ЛІІ у хворих дослідних груп № 1 і № 2 був майже однаковим (2,49±0,09 і 2,47±0,14 бали відповідно). У процесі лікування ЛІІ найістотніше змінювався у хворих дослідної групи № 1; у пацієнтів, які отримували 3 % мазь прополісу, він залишався на рівні, що свідчить про утримання інтоксикації організму та повільнішу санацію вогнища інфекції. Співставлення цього показника, визначеного в кожній групі хворих, дозволяє підтвердити закономірності, викладені вище [7-9].

Таким чином, завдяки наявності у складі фітогелю фармакологічно активних речовин (капсаїцину, вітамінів, мікроелементів, антиоксидантів, амінокислот і інших сполук), здатних безпосередньо втручатися у біохімічні процеси організму, засіб активно діє на інтимні метаболічні механізми патологічного процесу на рівні мембран і клітин. Застосування фітопрепарату у вигляді гелю, який володіє гідрофільними властивостями, дозволяє забезпечити високу концентрацію лікувальної речовини безпосередньо в ділянці аплікації, пролонгувати час дії біологічно активних речовин та глибше проникнення препарату в тканини [10].

Висновки. Порівняльний аналіз результатів лікування хворих контрольної і дослідних груп дозволив зробити висновок, що, незважаючи на подібність у характері ураження м'яких тканин, клінічній картині і лабораторних показниках при поступленні у лікувальний заклад, загоєння гнійних ран під впливом фітогелю перцю стручкового було більш ефективним, ніж при використанні традиційних засобів. Встановлено, що динаміка змін клініко-лабораторних показників з моменту розкриття гнійника, при комплексному лікуванні із застосуванням фітогелю, є значно сприятливішою, ніж при лікуванні без нього, оскільки зменшення набряку, інфільтрації м'яких тканин та скорочення термінів очищення рани, завдяки створеному фітозасобу, було передумовою зменшення інтоксикації організму, нормалізації лабораторних показників

крові та скорочення тривалості перебування на стаціонарному лікуванні.

Перспективи подальших досліджень. Завдяки вираженій протизапальній та знечулюючій дії, фітогель може застосовуватись для профілактики запальних ускладнень та больових відчуттів при внутрішньоротових та зовнішньоротових хірургічних втручаннях. Перспективним є вивчення ефективності його застосування при операціях в умовах запалення.

References

1. Tymofyeyev OO. *Shchelepno-lytseva khirurhiya* [Maxillofacial surgery]. K: Medytsyna; 2017. 752 s. [Ukrainian]
2. Matolych UD, Ushtan SV, Petrov DB. Osoblyvosti zapalnykh zakhvoryuvan shchelepno-lytsevoi dilyanky [Features of inflammatory diseases of the maxillofacial area]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2019; 2(2): 241-243. [Ukrainian]
3. Batrakov AV. *Furunkuly litsa. Chast I* [Furunculas faces. Part I]. Uchebnoe posobie. SPb: Chelovek; 2017. 45 s. [Russian]
4. Batrakov AV. *Furunkuly litsa. Chast II* [Furunculas faces. Part II]. Uchebnoe posobie. SPb: Chelovek; 2018. 40 s. [Russian]
5. *Patent 30032 Ukraine*, MPK A61K 9/06 (2006.01), A61P 23/00. Fitohel z protyzapalnoyu ta znechulyuyuchoyu diyeyu / Dubrovna LV, Fedin RM, Benzel LV, Vovk YuV, Benzel IL. (UA); zayavnik i vlasnik patentu Danylo Halytskyi Lviv National University (UA). № u200710519; zayavl 24.09.07 ; opubl 11.02.08. Byul № 3. [Ukrainian]
6. Villa-Rivera MG, Ochoa-Alejo N. Chili Pepper Carotenoids: Nutraceutical Properties and Mechanisms of Action. *Molecules.* 2020 Nov 27; 25(23): 5573. PMID: 33260997. PMCID: PMC7729576. doi: 10.3390/molecules25235573
7. Pavlenko OV, Bida RYu. Kryteriyi otsinky endohennoi intoksykatsiyi za danymy intehralnykh hematolohichnykh indeksiv u patsiyentiv z hostrymy hniynymy odontohennymy zapalnymy protsesamy u rizni likuvalni terminy [Criteria for evaluating endogenous intoxication according to integrated hematological indices in patients with acute purulent odontogenic inflammatory processes in various therapeutic terms]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny.* 2016; 4(134): 258-264. [Ukrainian]
8. Tymofeev AA, Blynova VP, Umyrov AV, Myroshnyk AA, Ukharskaya OA, Dubychenko SI, ta in. Imunokorehuyucha terapiya khvorykh iz hniyno-zapalnymy zakhvoryuvannyamy m'yakykh tkanyn shchelepno-lytsevoi dilyanky ta shyi [Immunocorrective therapy of patients with purulent-inflammatory diseases of soft tissues of the maxillofacial area and neck]. *Suchasna stomatolohiya.* 2019; 2(96): 80-86. [Ukrainian] doi: 10.33295/1992-576X-2019-2-80
9. Tymofeev AA, Umyrov AV, Myroshnyk AA, Dubychenko SY. Likuvannya hniynykh ran u khvorykh na flehmony shchelepno-lytsevoi dilyanky ta shyi [Treatment of purulent wounds in patients with phlegmons of the maxillofacial area and neck]. *Suchasna stomatolohiya*. 2019; 2(96): 66-72. [Ukrainian] doi: 10.33295/1992-576X-2019-2-66
10. Hernández-Pérez T, Gómez-García MDR, Valverde ME, Paredes-López O. Capsicum annuum (hot pepper): An ancient Latin-American crop with outstanding bioactive compounds and nutraceutical potential. A review. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2020 Nov; 19(6): 2972-2993. doi: 10.1111/1541-4337.12634

УДК 616.5-002.34\-002,35:617.52]-036-07

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ФУРУНКУЛОВ И КАРБУНКУЛОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Ковпак Л. В., Лещук Е. С., Лещук С. Е., Маслюк М. В., Мартинец М. Я., Ружицкая О. В.

Резюме. *Цель* **-** исследовать эффективность лечения фурункулов и карбункулов челюстно-лицевой области путем применения препарата на основе плодов перца стручкового.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ результатов обследования и лечения 45 больных с фурункулами и карбункулами челюстно-лицевой области в стадии абсцедирования. На первый, третий, седьмой и десятый день лечения, было изучено ряд клинических показателей (наличие и интенсивность отека и инфильтрата, состояние регионарных лимфатических узлов, наличие и интенсивность боли в очаге воспаления, сроки очищения раны от экссудата, интенсивность регенерации, продолжительность пребывания на стационарном лечении) и показатели получены лабораторными методами (общее количество лейкоцитов, лейкоцитарный индекс интоксикации, скорость оседания эритроцитов), и сопоставлены с этими же параметрами у лиц контрольной группы, которым проводили традиционное лечение; и при применении препарата сравнения - 3% мази прополиса.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных результатов показал, что несмотря на схожесть клинической картины и лабораторных показателей при поступлении в стационар, заживления гнойных

ран под влиянием фитогеля перца стручкового было эффективнее по сравнению с традиционными методиками хирургического лечения. Так, эпителизация раны у пациентов опытной группы № 1 наблюдалась в среднем на седьмой день, что было достоверно быстрее чем у других опытных группах. Санация очага воспаления обусловила также уменьшение интоксикации организма, можно проследить за динамикой изменения степени лейкоцитоза, лейкоцитарного индекса интоксикации, скорости оседания эритроцитов. На десятый день клинические показатели крови у пациентов опытной группы № 1 были близки к данным среднестатистической нормы. В результате существенно сокращались и сроки пребывания на стационарном лечении. Средний койко-день в опытной группе №1 составил 7,5 дней, что является достоверно меньше, чем у пациентов контрольной и опытной группы №2.

*Выводы***.** По результатам клинических и лабораторных исследований доказана эффективность предложенной методики по сравнению с традиционным лечением фурункулов и карбункулов челюстно-лицевой области.

Ключевые слова: фурункулы и карбункулы челюстно-лицевой области, фитогель плодов перца стручкового, хирургическое лечение, противовоспалительное действие.

UDC 616.5-002.34\-002,35:617.52]-036-07

Clinical and Laboratory Substantiation of Improvement of the Treatment Method of Boils and Carbuncles of Maxillofacial Area

Kovpak L. V., Leschuk Ye. S., Leschuk S. Ye., Maslyuk M. V., Martynets M. Ya., Ruzhytska O. V.

Abstract. Selection of medications to apply locally for treatment of abscessive forms of boils and carbuncles of maxillofacial area still remains a debatable issue, despite their wide range. Alternative means for application use in surgical interventions in maxillofacial area are medications of natural origin. Drugs of natural origin that have anesthetic and anti-inflammatory properties include cayenne pepper fruits (Capsicum annuum). Therapeutic properties are caused by the presence in their structure of the main active ingredient – capsaicin alkaloid and other biologically active compounds (vitamins, flavonoids, minerals, etc.) which influence the main pathogenetic inflammation bonds. Capsaicin has a distinct keratoplastic effect and normalizes microcirculation in the tissues. Phytogel with anti-inflammatory and anesthetic action (patent for utility model No. 30032 “Phytogel with anti-inflammatory and anesthetic action”) was developed for clinical use based on phytosubstance of pepper cayenne fruits (patent for utility model No. 19547 “Method of obtaining phytosubstance with anti-inflammatory action”).

The purpose of the study was to increase treatment efficiency of boils and carbuncles of maxillofacial area by using a medication based on the capsicum annuum fruits.

Materials and methods. The analysis of inspection and treatment results of 45 patients having boils and carbuncles of maxillofacial area at abscessing stage is carried out. On the first, third, seventh and tenth day of treatment, a number of clinical indicators (presence and intensity of edema and infiltrate, condition of regional lymph nodes, presence and intensity of pain in the inflammation site, time of wound exudate clearance, intensity of regeneration, length of hospital stay treatment) and indicators obtained by laboratory methods (total number of leukocytes, leukocyte intoxication index, erythrocyte sedimentation rate) were studied and compared with the same parameters in the control group, where traditional treatment was carried out; and when using the comparison medication - 3% propolis ointment.

Results and discussion. Analysis of the results showed that despite the similarity of the clinical picture and laboratory parameters on admission to the hospital, the healing of purulent wounds under the influence of capsicum annuum phytogel was more effective comparing with traditional methods of surgical treatment. Thus, wound epithelialization of patients in the experimental group No. 1 was observed on average on the seventh day, which was significantly faster than in other experimental groups. Sanation of the inflammatory focus also decreased body intoxication, which can be traced by the dynamics of changes in the degree of leukocytosis, leukocyte intoxication index, erythrocyte sedimentation rate. On the tenth day, the clinical blood parameters of patients of the experimental group No. 1 were close to the average norm. As a result, the length of stay in hospital was significantly reduced. The average bed-day for the experimental group No. 1 was 7.5 days, which is authentically less than for patients of the control and experimental group No. 2.

Conclusion. According to the results of clinical and laboratory studies, the efficiency of the proposed method has been proved in comparison with traditional treatment of boils and carbuncles of maxillofacial area.

Keywords: boils and carbuncles of maxillofacial area, phytogel of capsicum annuum fruits, surgical treatment, anti-inflammatory action.

ORCID and contributionship:
Lyudmyla V. Kovpak: 0000-0002-0178-2302[A,D,F]
Yevhen S. Leschuk.: 0000-0002-5724-9646[B,C,E]
Stepan Ye. Leschuk: 0000-0001-6653-832X[B,D,E]
Maria V. Maslyuk [A,B,E]
Marta Ya. Martynets: 0000-0002-2753-7356[B,C,F]
Oksana V. Ruzhytska: 0000-0003-3775-719X[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
Lyudmyla V. Kovpak
Danylo Halytskyi Lviv National Medical University
Department of Surgical and Prosthetic Dentistry Faculty of Postgraduate Education
69, Pekarska St, Lviv 79010, Ukraine
tel: +380679050912, e-mail: luda.dubrovna@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/jmbs06.04.142
УДК 616.12-039-089.8:615.825

***Вітомський В. В.*[1,2]**

ВПЛИВ РЕСПІРАТОРНОГО КОМПОНЕНТУ НА ЗАДОВОЛЕНІСТЬ ФІЗИЧНОЮ ТЕРАПІЄЮ ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ

[1]Національний університет фізичного виховання і спорту України, Київ, Україна
[2]ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», Київ, Україна

Мета: дослідити вплив додаткової респіраторної фізичної терапії на рівень задоволеності фізичною терапією серед пацієнтів після кардіохірургічних втручань.

Об'єкт та методи. У дослідженні взяли участь 150 пацієнтів. Пацієнтів випадковим чином розподілили на три групи: контрольну (респіраторна фізична терапія обмежувалася кашлем), групу стимулюючої спірометрії (на заняттях з фізичним терапевтом виконували додатково 3 підходи з 10 вдихів через тренажер; отримували рекомендації щодо щогодинного виконання аналогічної кількості циклів вправ з дихальним тренажером) та групу пацієнтів, котрі отримували додаткову респіраторну фізичну терапію з позитивним тиском на видиху у формі видиху у пляшку з водою через трубку (кількість повторень та рекомендації аналогічні до тих, котрі отримала попередня група). Усі групи проходили однаковий протокол мобілізації та використання терапевтичних фізичних вправ у процедурі лікувальної гімнастики.

Результати. З метою оцінки задоволеності фізичною терапією був використаний опитувальник, котрий включав 17 питань. Опитування проводилося у сьомий післяопераційний день. Відповіді були розподілені за 5-бальною шкалою Лікерта від 1 бала до 5 балів. Ключові передопераційні показники та часові показники хірургічних втручань обстежених груп достовірно не відрізнялися. Аналіз задоволеності фізичною терапією встановив високий її рівень у всіх пунктах опитувальника. Статистичну відмінність між групами встановлено лише у трьох пунктах опитувальника, проте вони не були пов'язані з використанням обладнання чи ретельністю у лікуванні, змістом фізичної терапії. Загальний бал опитувальника не відрізнявся у групах відповідно до критерію Краскела-Уоліса, а показники Me (25%; 75%) становили у контрольній групі – 81 (77; 85) бали, у групі стимулюючої спірометрії – 81 (72; 85) балів, у групі з позитивним тиском на видиху – 79 (73; 84) бали (χ^2 = 4,560; p=0,102).

Висновки. Додаткова респіраторна фізична терапія не вплинула на загальний показник задоволеності та результати більшості пунктів опитувальника. Встановлені відмінності у трьох пунктах не свідчили про будь-який вплив використання респіраторної фізичної терапії на рівень задоволеності, оскільки більш високі бали у цих пунктах були у контрольній групі. Усі пункти опитувальника отримали високі бали.

Ключові слова: дихальні вправи, терапевтичні вправи, терапевтичний альянс, кардіореабілітація, задоволення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано згідно плану НДР НУФВСУ «Організаційні та теоретико-методичні основи фізичної реабілітації осіб різних нозологічних, професійних та вікових груп», № державної реєстрації 0116U001609.

Вступ. Заняття з фізичним терапевтом планово призначаються пацієнтам після кардіохірургічних втручань (КХВ) з метою пришвидшення процесу післяопераційного відновлення пацієнта, мобілізації пацієнта та зменшення проявів і тривалості загальних післяопераційних змін. До таких змін відносять погіршення оксигенації [1], зниження результатів спірографії [2], зменшення сили дихальних м'язів [1], утворення ателектазів [3, 4]. До програм фізичної терапії (ФТ) пацієнтів після КХВ включають ранню мобілізацію, терапевтичні вправи, кашель, різноманітні дихальні вправи, по-

зиціонування [5]. Переважна більшість наукових досліджень у сфері ФТ пацієнтів після КХВ присвячена пошуку та вивченню шляхів покращення відновлення легеневої функції [1], толерантності до фізичних навантажень [6], сили респіраторних м'язів [1, 7], а також зменшення тривалості післяопераційного перебування у лікарні [8] та частоти легеневих ускладнень [3, 4].

Водночас, біопсихологічна модель у сфері охорони здоров'я стає найбільш визнаною. Рівень задоволеності пацієнтів став важливим показником якості обслуговування у системах охорони здоров'я, котрі орієнтовані на пацієнтів [9, 10]. Тому дослідження задоволеності кардіохірургічного пацієнта отриманою ФТ є актуальним предметом дослідження, зокрема вивчення впливу додаткових компонентів програм на її рівень. Зокрема, до таких компонентів слід віднести респіраторний, оскільки ряд методик респіраторної ФТ не є ефективними після КХВ [11, 12], проте їх продовжують застосовувати, пояснюючи інколи це тим, що пацієнтам подобається займатися такими дихальними вправами [13]. Тому дослідження інших критеріїв, котрі можуть покращитися при використанні додаткової респіраторної фізичної терапії, є актуальним і може допомогти обґрунтувати причину того, що фізичні терапевти використовують респіраторну ФТ з непідтвердженою ефективністю. Зокрема, до таких критеріїв можна віднести рівень задоволеності ФТ у пацієнтів.

Мета роботи - дослідити вплив додаткової респіраторної ФТ на рівень задоволеності ФТ серед пацієнтів після КХВ.

Матеріал та методи дослідження. *Учасники.* У дослідженні взяли участь 150 пацієнтів, котрим виконувалось КХВ на базі ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» (Київ). Протокол дослідження затверджений місцевим комітетом з медичної етики (протоколи №1 від 21.01.2020, №1 від 12.01.2021). Дизайн дослідження **–** рандомізоване контрольоване дослідження. Пацієнтів випадковим чином розподілили у співвідношенні 1:1:1 на три групи: контрольну групу (КГ; n = 50), групу стимулюючої спірометрії (СС; n = 50) та групу пацієнтів, котрі отримували додаткову респіраторну ФТ з позитивним тиском на видиху у формі видиху у пляшку з водою через трубку (ПТ; n = 50). Критерії виключення були аналогічними до представлених у попередній роботі [14].

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.

Втручання. Усі групи проходили однаковий протокол мобілізації та використання терапевтичних фізичних вправ у процедурі лікувальної гімнастики, котрий представлений у попередній роботі [14, 15]. Групи відрізнялись за типом респіраторної ФТ. Особливості використання стимулюючої спірометрії та позитивного тиску на видиху (видихи через трубку у пляшку з водою) були аналогічними до представлених у попередній роботі [14]

Досліджувалися дані історій хвороб пацієнтів. З метою оцінки задоволеності фізичною терапією була використана адаптована версія опитувальника, котрий розроблений, валідизований Monnin D. та Perneger T. V. [16] і затверджений Американською асоціацією фізичної терапії. Адаптована версія опитувальника представлена у інших роботах [17] та відповідала умовам (стаціонарна ФТ) і цілям поточного дослідження. Анкета включає 17 запитань: 10 питань стосуються процесу лікування (включаючи міжособистісні фактори), 2 питання - логістики, 2 - організаційних факторів, та 3 - загальних питань [17]. Опитування проводилося у сьомий післяопераційний день. Відповіді були розподілені за 5-бальною шкалою Лікерта: категорично згоден – 5 балів, згоден - 4, не визначено - 3, не згоден - 2, категорично не згоден – 1 бал. У аналіз також включалися дані з історій хвороб.

Статистичний аналіз. Отримані результати були опрацьовані методами математичної статистики. Використовували SPSS Statistics 21. Відповідність результатів закону нормального розподілу перевірялася критерієм Шапіро-Вілка. Для результатів показників, котрі у всіх трьох групах відповідали закону нормального розподілу, розраховували середнє значення та середньоквадратичне відхилення (M±SD), а для інших розраховувалися медіана (Me) та верхній і нижній квартилі (25%; 75%). Для порівнянні результатів використовувалися відповідно однофакторний дисперсійний аналіз чи критерій Краскела-Уоліса. Окрім того, використовувався критерій Хі-квадрат (χ^2) для порівняння розподілу груп за статтю, функціональним класом NYHA, ступенем артеріальної гіпертензії, типом КХВ. При наявності відмінностей між трьома групами використовувалися парне порівняння результатів груп за U-критерієм Манна-Уітні.

Результати дослідження. Ключові передопераційні показники та часові показники хірургічних втручань обстежених групи достовірно не відрізнялися (**табл. 1**). Серед пацієнтів КГ налічувалося 35 чоловіків, а у групах СС і ПТ - 33 та 36 відповідно (χ^2 = 0,439; p=0,803).

Таблиця 1 – Основні характеристики груп

Показники	КГ (n=50)	СС (n=50)	ПТ (n=50)	p
Вік, роки	62(53;68)	64(55,5;69,25)	61,5(54;66)	0,527*
Маса тіла, кг	84,35±15,75	82,01±15,32	83,56±16,46	0,755#
Довжина тіла, см	169,76±9,15	168,22±9,52	168,34±9,12	0,653#
Індекс маси тіла, кг/м^2	29,22±4,8	28,97±4,81	29,38±4,63	0,908#
Фракція викиду лівого шлуночка, %	55(47,8;58,3)	54(49;57,25)	54,5(45,75;58)	0,687*
Тривалість операції, хв.	377(328;433)	360(300;410)	378(300;450)	0,627*
Тривалість штучного кровообігу, хв.	157(144;216)	185(145;226)	183(138;233)	0,728*
Тривалість штучної вентиляції легенів, год	7(6;11)	8(6;12)	8(6;14)	0,528*
Тривалість наркозу, хв.	433(368;493)	420(358;483)	435(360;526)	0,502*
Тривалість перетискання аорти, хв.	111(93;148)	120(95;157)	131(101;168)	0,290*
Перебування у реанімації, ночі	2(2;2)	2(2;2)	2(2;2)	0,498*
Перебування у післяопераційній палаті, ночі	6(5;8)	7(5,8;9,3)	7(5,75;8)	0,433*

Примітки: # - однофакторний дисперсійний аналіз; * - критерій Краскела-Уоліса

Перший ступінь артеріальної гіпертензії встановлено у трьох, одного та двох пацієнтів у КГ, СС та ПТ відповідно. Другий ступінь відповідно встановлено у 20, 21 та 18 пацієнтів, а третій у 15, 20 та 24. Інші пацієнти не мали артеріальної гіпертензії. Значимих відмінностей у представленому розподілі не виявлено (χ^2 = 5,459; p=0,486). Частка пацієнтів з першим функціональним класом за NYHA склала 10 % у КГ, 14 % та 8 % у СС та ПТ; другий функціональний клас відповідно встановлено у 46 %, 34 % та 52 % пацієнтів, а третій у 44 %, 52 % та 40 % (χ^2 = 3,608 p=0,462). Статистичних відмінностей між вибірками за локалізацією КХВ не виявлено (χ^2 = 5,146; p=0,237) (**рис. 1**).

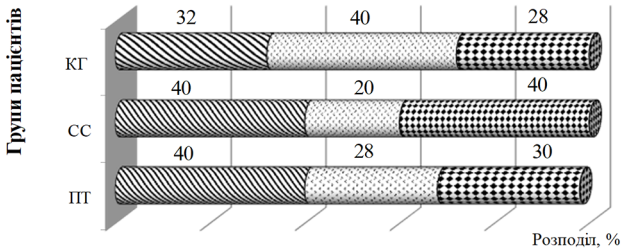

Рис. 1 – Розподіл пацієнтів груп за трьома локалізаціями операцій:

▧ – клапан(и) чи/та аорта; ▨ – коронарне шунтування; ▦ – клапан(и)/аорта з коронарним шунтуванням

Аналіз задоволеності ФТ встановив високий її рівень у всіх пунктах опитувальника. Статистичну відмінність між групами встановлено лише у трьох пунктах опитувальника (**табл. 2**), проте вони не були пов'язані з використанням обладнання чи ретельністю у лікуванні, а перевага спостерігалася у КГ. З іншої сторони пункти № 2 та № 4, котрі більш пов'язані зі оцінкою змісту та якістю лікування, не відрізнялися між групами. Статистична різниця встановлена між КГ та ПТ у пункті № 11 (p=0,009) та № 17 (p=0,012), а також у пункті № 14 між КГ і групами СС (p=0,009), ПТ (p=0,009). Парне порівнянні груп не встановило значимих різниць між групами СС та ПТ у пунктах № 11, № 14 та № 17.

Середні значення КГ у пунктах опитувальника мали невеликі переваги у більшості пунктах анкети, порівняно з результатами пацієнтів, котрі отримували додаткову респіраторну фізичну терапію (**рис. 2**).

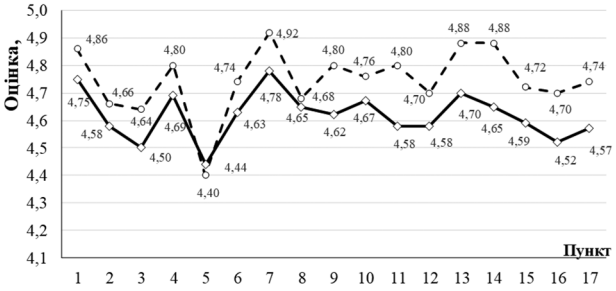

Рис. 2 – Середні значення результатів у пунктах опитувальника щодо задоволеності фізичною терапією серед пацієнтів:

– ◦ · – контрольної групи; —◇— – з додатковою респіраторною фізичною терапією (п-100)

Загальний бал опитувальника також не відрізнявся у групах відповідно до критерію Краскела-Уоліса, а показники Me (25%; 75%) становили у КГ – 81 (77; 85) бали, СС – 81 (72; 85) балів, ПТ – 79 (73; 84) бали (χ^2 = 4,560; p=0,102). Середні арифметичні значення та 95 % ДІ загального балу також були наближеними у групах пацієнтів (**рис. 3**).

Обговорення отриманих результатів. Значиму відмінність між групами встановлено лише у трьох пунктах опитувальника, проте ці пункти не були орієнтовані на оцінку комплексності ФТ, її змісту, обладнання чи ретельністю у лікуванні. Водночас, найкращі результати у цих пунктах були у КГ. Слід звернути увагу на пункти опитування №2 (наявність необхідного обладнання) та №4 (ретельність лікування), оскільки відсутність

Таблиця 2 – Результати порівняння балів у пунктах опитувальника щодо задоволеності фізичною терапією, Me (25 %; 75 %)

Пункти опитувальника		Групи			Критерій*	p
		КГ	СС	ПТ		
1	Фізичний терапевт добре поставився до пояснення причин моєї ФТ	5(5;5)	5(5;5)	5(4;5)	3,867	0,145
2	Я думаю, що фізичний терапевт мав матеріали та обладнання, необхідні для завершення допомоги мені	5(4;5)	5(4;5)	5(4;5)	2,751	0,253
3	Фізичні терапевти завжди давали мені відчувати, що їх діагноз був правильним	5(4;5)	5(4;5)	5(4;5)	1,796	0,407
4	Фізичний терапевт був ретельним у лікуванні та обстеженні мене	5(5;5)	5(4;5)	5(4;5)	2,467	0,291
5	У мене був легкий доступ до необхідних мені фізичних терапевтів для відгуків про мої процедури ФТ	4,5(4;5)	5(4;5)	4(4;5)	3,226	0,199
6	Мені не довелося довго чекати, перш ніж відвідати фізичного терапевта після того, як призначили ФТ	5(4;5)	5(4;5)	5(4;5)	1,848	0,397
7	Мої фізичні терапевти ставилися до мене дуже доброзичливо та ввічливо	5(5;5)	5(5;5)	5(5;5)	4,529	0,104
8	Ті, хто забезпечував мою ФТ, завжди відпрацьовували свій час, коли лікували мене	5(4;5)	5(4;5)	5(4;5)	1,239	0,538
9	Фізичні терапевти завжди визнавали / звертали вагу на те, що я їм сказав (-ла)	5(5;5)	5(4;5)	5(4;5)	4,867	0,088
10	Я не сумнівався (-лася) у здібностях фізичних терапевтів, які лікували мене	5(4,8;5)	5(4;5)	5(4;5)	1,703	0,427
11	Я був впевненим, що отримую необхідну мені ФТ без фінансових труднощів	5(5;5)	5(4;5)	5(4;5)	6,853	0,032
12	Я був дуже задоволений від отриманої ФТ	5(4;5)	5(4;5)	5(4;5)	2,850	0,241
13	Фізичні терапевти, які лікували мене, викликали повагу	5(5;5)	5(4;5)	5(4;5)	5,987	0,050
14	Під час моєї ФТ мені дозволяли сказати все, що я вважав важливим	5(5;5)	5(4;5)	5(4;5)	8,269	0,016
15	Фізичні терапевти, які лікували мене, мали справжній інтерес до мене як до особистості	5(4;5)	5(4;5)	5(4;5)	2,396	0,302
16	Я/ мої можливості повністю відповідали ФТ, яку я отримав (-ла)	5(4;5)	5(4;5)	4(4;5)	5,652	0,059
17	Зважаючи на рівень задоволеності, моє дотримання ФТ пройшло вільно/звичайно	5(4;5)	5(4;5)	4,5(4;5)	6,701	0,035

Примітки: * – критерій Краскела-Уоліса за таблицями χ^2 ; ФТ – фізична терапія

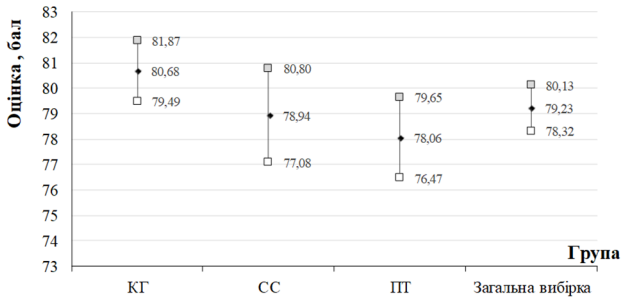

Рис. 3 – Статистичні показники загального балу задоволеності фізичною терапією у групах пацієнтів та загальній вибірці:

▫ – верхня межа 95% ДІ; ▫ – нижня межа 95% ДІ;
• – середне арифметичне значення

додаткових дихальних вправ могла вплинути на їх оцінку пацієнтом. Для аналізу впливу додаткової респіраторної ФТ на загальне задоволення слід звернути увагу на пункти №12, №17 та загальний бал. Відповідно до отриманих результатів, використання жодної з додаткових респіраторних ФТ не вплинуло на загальний показник задоволеності пацієнта ФТ. Усі пункти опитувальника мали високі результати у групах пацієнтів. Більшість пацієнтів були «абсолютно згодні» чи «згодні» з твердженнями пунктів опитувальника.

Статистичний аналіз не підтвердив збільшення рівня задоволеності фізичною терапією серед пацієнтів, котрі отримували додатковий респіраторний компонент у програмі післяопераційної ФТ. Водночас, використання саморобного дихального тренажера, котрий складався з поліетиленової пляшки та трубки з харчового силікону, у групі ПТ також не вплинуло на задоволеність пацієнтів при порівнянні з іншими групами пацієнтів, котрі не використовували чи використовували тренажер фабричного виробництва. Беручи до уваги отримані

результат, якість роботи фізичного терапевта, його комунікаційні навички та здатність знайти підхід до пацієнта лежать у основі задоволеності ФТ.

Проведене дослідження є одним з небагатьох, котре належним чином оцінювало задоволеність ФТ серед кардіохірургічних пацієнтів в умовах стаціонару, а також єдиним, котре досліджувало вплив додавання двох типів респіраторної ФТ до стандартного протоколу на задоволеність пацієнтів.

Попередні дослідження відзначили, що передопераційні інспіраторні м'язові тренування гарно оцінювалися пацієнтами за десятибальними шкалами задоволеності та мотивації і отримали оцінки середні оцінки вище восьми балів [4]. Порівняння впливу програм ФТ з різною частотою процедур лікувальної гімнастики на рівень задоволеності у пацієнтів після коронарного шунтування встановило підтвердили переваги програми зі збільшеною частотою у пунктах щодо лікування (4 з 6 питань), інформації (3 з 4 питань), емпатії (2 з 6 питань) та загальній оцінці програми (8,3 проти 7,6 балів за 10-бальною шкалою при p = 0,032). Дослідники відзначили, що група зі зниженою частотою не була незадоволеною [18]. Це узгоджується з отриманими результатами, а саме у тому, що усі три групи пацієнтів мали високий рівень задоволеності у всіх сімнадцяти пунктах анкети.

Враховуючи представлену дослідниками [18] різницю у загальному балі та кількість пацієнтів, котрі прийняли участь (n=246), можна припустити, що відмінність при зменшенні кількості учасників не була б статистично значимою.

Інше дослідження повідомило, що лише 16,7 % пацієнтів мали контакт з фізичним терапевтом до операції, а 2,9 % пацієнтів повідомили, що отримали навчальні рекомендації щодо післяопераційного періоду. Однак 56,8 % пацієнтів оцінили ФТ як добру [19]. Ці результати узгоджуються з отриманими у тому, що виключення, відсутність певних елементів програми ФТ або виконання їх лише у незначної частки пацієнтів не впливає на задоволеність пацієнтів програмою ФТ.

Наявні наукові дослідження, котрі підтверджують кращий рівень задоволеності медичними послугами у пацієнтів, котрі брали участь у програмі ФТ після коронарного шунтування [20]; корисний вплив масажу на задоволеність кардіохірургічних пацієнтів [21].

Висновки. Додаткова респіраторна ФТ не вплинула на загальний показник задоволеності фізичною терапією та результати більшості пунктів опитувальника. Встановлені відмінності у трьох пунктах не свідчили про будь-який вплив використання респіраторної ФТ на рівень задоволеності, оскільки більш високі бали у цих пунктах були у КГ. Усі пункти опитувальника отримали високі бали.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується дослідити вплив додаткової респіраторної ФТ на формування терапевтичного альянсу.

References

1. Ferreira PE, Rodrigues AJ, Evora PR. Effects of an inspiratory muscle rehabilitation program in the postoperative period of cardiac surgery. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 92(4): 275-82. doi: 10.1590/S0066-782X2009000400005
2. Johnson D, Hurst T, Thomson D, Mycyk T, Burbridge B, To T, Mayers I. Respiratory function after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1996; 10(5): 571-7. doi: 10.1016/S1053-0770(96)80130-3
3. Cordeiro AL, de Melo TA, Neves D, Luna J, Esquivel MS, Guimarães AR, et al. Inspiratory Muscle Training and Functional Capacity in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2016; 31(2): 140-4. PMid: 27556313. PMCid: PMC5062729. doi: 10.5935/1678-9741.20160035
4. Hulzebos EH, Helders PJ, Favié NJ, De Bie RA, Brutel de la Riviere A, et al. Preoperative intensive inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006 Oct 18; 296(15): 1851-7. PMid: 17047215. doi: 10.1001/jama.296.15.1851
5. Lomi C, Westerdahl E. Physical therapy treatment after cardiac surgery: a national survey of practice in Greece. *J Clin Exp Cardiolog*. 2013; 7(004): 1-5. doi: 10.4172/2155-9880.S7-004
6. Cargnin C, Karsten M, Guaragna JCVDC, Dal Lago P. Inspiratory Muscle Training After Heart Valve Replacement Surgery Improves Inspiratory Muscle Strength, Lung Function, and Functional Capacity: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2019; 39(5): E1-E7. PMid:31465307. doi: 10.1097/HCR.0000000000000409
7. Kodric M, Trevisan R, Torregiani C, Cifaldi R, Longo C, Cantarutti F, et al. Inspiratory muscle training for diaphragm dysfunction after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Mar; 145(3): 819-23. PMid: 22938776. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.07.087
8. Vitomskyi VV, Lazarieva OB, Doroshenko EYu, Vitomska MV, Kovalenko TM, Hertsyk AM, et al. The impact of mobilization protocols on the length of postoperative hospitalization among cardiac surgery patients. *Zaporozhye medical journal*. 2021; 23 (2): 259-265. doi: 10.14739/2310-1210.2021.2.228781
9. Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *JAMA*. 1988; 260(12): 1743-8. PMid: 3045356. doi: 10.1001/jama.260.12.1743

10. Hush JM, Cameron K, Mackey M. Patient satisfaction with musculoskeletal physical therapy care: a systematic review. *Phys Ther.* 2011 Jan; 91(1): 25-36. PMid: 21071504. doi: 10.2522/ptj.20100061
11. Dull JL, Dull WL. Are maximal inspiratory breathing exercises or incentive spirometry better than early mobilisation after cardiopulmonary bypass? *Phys Ther*. 1983; 63: 655-9. PMid: 6844410. doi: 10.1093/ptj/63.5.655
12. Renault JA, Costa-Val R, Rosseti MB, Houri Neto M. Comparison between deep breathing exercises and incentive spirometry after CABG surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009; 24: 165-72. PMid: 19768295. doi: 10.1590/S0102-76382009000200012
13. Reeve J, Ewan S. The physiotherapy management of the coronary artery bypass graft patient: a survey of current practice throughout the United Kingdom. *Assoc Chart Physiother Resp Care*. 2006; 27: 35-45.
14. Vitomskyi VV. Vplyv respiratornoi fizychnoi terapii na riven vilnoi ridyny u plevralnykh porozhnynakh pislia kardiokhirurhichnykh vtruchan [The Effect of Respiratory Physical Therapy on the Level of Free Fluid in Pleural Cavities after Cardiac Surgery]. *Ukr Ž Med Bìol Sport*. 2021; 6(2): 189-95. doi: 10.26693/jmbs06.02.189
15. Vitomskyi VV, Al-Hawamdeh KM, Vitomska MV, Gavreliuk SV. Porivniannia pokaznykiv terapevtychnoho aliansu za rezultatamy anketuvannia kardiokhirurhichnykh patsiientiv ta yikh fizychnykh terapevtiv [Comparison of the Therapeutic Alliance Indicators according to the Results of the Survey of Cardiosurgical Patients and their Physical Therapists]. *Ukr Ž Med Bìol Sport*. 2020; 5(6): 275-81. doi: 10.26693/jmbs05.06.275
16. Monnin D, Perneger TV. Scale to measure patient satisfaction with physical therapy. *Phys Ther*. 2002; 82(7): 682-91. PMid: 12088465. doi: 10.1093/ptj/82.7.682
17. Ampiah PK, Ahenkorah J, Karikari M. Patients' Satisfaction With Inpatient Orthopedic Physiotherapy Services at a Tertiary Hospital in Ghana. *J Patient Exp.* 2019; 6(3): 238-246. PMid: 31535013. PMCid: PMC6739682. doi: 10.1177/2374373518793144
18. van der Peijl ID, Vliet Vlieland TP, Versteegh MI, Lok JJ, Munneke M, Dion RA. Exercise therapy after coronary artery bypass graft surgery: a randomized comparison of a high and low frequency exercise therapy program. *Ann Thorac Surg*. 2004; 77(5): 1535-41. PMid: 15111138. doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.10.091
19. Lima PM, Cavalcante HE, Rocha AR, Brito RT. Physical therapy in postoperative cardiac surgery: patient's perception. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011; 26(2): 244-9. PMid: 21894415. doi: 10.1590/s0102-76382011000200015
20. Simchen E, Naveh I, Zitser-Gurevich Y, Brown D, Galai N. Is participation in cardiac rehabilitation programs associated with better quality of life and return to work after coronary artery bypass operations? The Israeli CABG Study. *Isr Med Assoc J.* 2001; 3(6): 399-403.
21. Braun LA, Stangut s C, Casanelia L, Spitzer O, Paul E, Vardaxis NJ, et al. Massage therapy for cardiac surgery patients - a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 144(6): 1453-9. PMid: 22964355. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.04.027

УДК 616.12-039-089.8:615.825

ВЛИЯНИЕ РЕСПИРАТОРНОГО КОМПОНЕНТА НА УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬ ФИЗИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Витомский В. В.

Резюме. *Цель* – исследовать влияние дополнительной респираторной физической терапии на уровень удовлетворенности физической терапией у пациентов после кардиохирургических вмешательств.

Объект и методы. В исследовании приняли участие 150 пациентов. Пациентов случайным образом разделили на три группы: контрольную (респираторная физическая терапия ограничивалась кашлем), группу стимулирующей спирометрии (на занятиях с физическим терапевтом выполняли дополнительно 3 подхода по 10 вдохов через тренажер; получали рекомендации касательно ежечасного выполнения аналогичного количества циклов упражнений с дыхательным тренажером) и группу пациентов, получавших дополнительную респираторную физическую терапию с положительным давлением на выдохе в форме выдохов в бутылку с водой через трубку (количество повторений и рекомендации аналогичны тем, которые получила предыдущая группа). Все группы проходили одинаковый протокол мобилизации и использования терапевтических физических упражнений в процедуре лечебной гимнастики.

Результаты. С целью оценки удовлетворенности физической терапией был использован опросник, который включал 17 вопросов. Опрос проводился на седьмой послеоперационный день. Ответы были распределены по 5-балльной шкале Ликерта от 1 балла до 5 баллов. Ключевые предоперационные показатели и временные показатели хирургических вмешательств обследованных групп достоверно не отличались. Анализ удовлетворенности физической терапией установил ее высокий уровень во всех пунктах опросника. Статистическое различие между группами установлено только в трех пунктах опросника, однако они не были связаны с использованием оборудования или тщательностью в лечении, содержанием физической терапии. Общий балл опросника не отличался в группах в соответствии с критерием Краскела-Уоллиса, а показатели Me (25%; 75%) составили в контрольной группе – 81 (77; 85) балла, в группе стимулирующей спирометрии – 81 (72; 85) баллов, в группе с положительным давлением на выдохе – 79 (73; 84) балла (p = 0,102).

Выводы. Дополнительная респираторная физическая терапия не повлияла на общий показатель удовлетворенности и результаты большинства пунктов опросника. Установлены различия в трех пунктах не свидетельствовали о каком-либо влиянии использования респираторной физической терапии на уровень удовлетворенности, поскольку более высокие баллы в этих пунктах были в контрольной группе. Все пункты опросника получили высокие баллы.

Ключевые слова: дыхательные упражнения, терапевтические упражнения, терапевтический альянс, кардиореабилитация, удовольствие.

UDC 616.12-039-089.8:615.825

The Influence of Respiratory Component on Satisfaction with Physical Therapy after Cardiosurgical Interventions

Vitomskyi V. V.

Abstract. *The purpose of the study* was to investigate the effect of additional respiratory physical therapy on the level of satisfaction with physical therapy among patients after cardiac surgery.

Materials and methods. The study involved 150 patients. The patients were randomly divided into three groups: control (respiratory physical therapy was limited to cough), group of incentive spirometry (in classes with a physical therapist patients performed additional 3 approaches of 10 breaths through the simulator; they received recommendations for hourly performance of a similar number of cycles of exercise), a group of patients who received additional respiratory physical therapy with positive expiratory pressure in the form of exhalation into a bottle of water through a tube (number of repetitions and recommendations are similar to those received by the previous group). All groups underwent the same protocol of mobilization and use of therapeutic physical exercises in the procedure of therapeutic gymnastics. Performing exercises with breathing simulators began on the first postoperative day.

Results and discussion. A questionnaire (17 questions) was used to assess the satisfaction with physical therapy. The survey was conducted on the seventh postoperative day. The answers were distributed on a 5-point Likert scale from 1 point to 5 points. The key preoperative indicators and time indicators of surgical interventions of the examined groups did not differ significantly. Analysis of satisfaction with physical therapy revealed a high level in all items of the questionnaire. Statistical differences between the groups were found in only three items of the questionnaire, but they were not related to either the use of equipment or diligence in treatment or the content of physical therapy. The overall score of the questionnaire did not differ in groups according to the Kraskel-Wallis criterion, and Me indicators (25%; 75%) were in the control group – 81 (77; 85) points, in the group of stimulating spirometry – 81 (72; 85) points in the group with positive expiratory pressure – 79 (73; 84) points ($\chi 2 = 4.560$; $p = 0.102$).

Conclusion. Additional respiratory physical therapy did not affect the overall satisfaction rate and results of most items of the questionnaire. The differences found in the three items did not indicate any effect of the use of respiratory physical therapy on the level of satisfaction, as higher scores in these items were in the control group. All items in the questionnaire received high scores.

Keywords: breathing exercises, therapeutic exercises, therapeutic alliance, cardiorehabilitation, satisfaction.

ORCID and contributionship:

Volodymyr V. Vitomskyi: 0000-0002-4582-6004 [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 V. Vitomskyi

Kyiv, National University of on Physical Education and Sport,

Physical Therapy and Occupational Therapy Department

1, Fizkultury St., Kyiv 03150, Ukraine

tel: +380442876405, e-mail: vitomskiyvova@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/jmbs06.04.149
УДК 618.5-089.888.61-089.168.1-06
Куравська Ю. С.

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ РУХОВОЇ ДІЄЗДАТНОСТІ ЗАСОБАМИ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ЖІНОК, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ КЕСАРІВ РОЗТИН

Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника, Івано-Франківськ, Україна

Мета: визначення впливу розробленої програми фізичної терапії на динаміку параметрів рухової дієздатності жінок у післяпологовому періоді після кесаревого розтину.

Методи. Обстежено 112 жінок після пологів. Групу порівняння склали 47 жінок, які народжували природнім шляхом. Основну групу 1 склали 32 жінки після кесаревого розтину, які відновлювались самостійно. Основну групу 2 склали 33 жінки після кесаревого розтину, які проходили післяпологову фізичну терапію впродовж 12 місяців (кінезітерапія (терапевтичні вправи, функціональне тренування для вдосконалення рухових навичок та умінь), бандаж черевної порожнини, кінезіологічне тейпування, масаж живота та загальний; оздоровче харчування, психологічна релаксація, освіта жінок). Визначення рухової дієздатності за Functional Movement Screen проводили у пізньому післяпологовому періоді (6-8 тижнів); через 6 та 12 місяців після пологів.

Результати. У жінок у пізньому післяпологовому періоді, незалежно від виду родорозрішення, виявляються ознаки порушення рухової дієздатності, що встановлено за результатами тестових вправ Functional Movement Screen. Впродовж року після пологів відбувається поступове покращення рухової дієздатності жінок, незалежно від виду родорозрішення та виконання ними активних відновних втручань. Застосування програми фізичної терапії починаючи з раннього післяпологового періоду у жінок після кесаревого розтину виявило переваги щодо стану їх рухової дієздатності відносно жінок, які перенесли природнє родорозрішення та тих, які відновлювались після кесаревого розтину самостійно, за окремими тестами Functional Movement Screen вже наприкінці пізнього післяпологового періоду. Через 1 рік після пологів жінки, які перенесли кесарів розтин та виконували розроблене фізіотерапевтичне втручання за всіма тестами Functional Movement Screen виявили статистично значуще кращий результат у порівнянні із жінками, які перенесли природнє родорозрішення та такими, які відновлювались після кесаревого розтину самостійно. Жінки, які перенесли кесарів розтин, але відновлювались самостійно за допомогою загальних рекомендацій, за ознаками порушень рухової дієздатності через 1 рік після пологів не змогли досягнути рівнів жінок, що народжували природнім шляхом, та жінок, які проходили програму фізичної терапії.

Висновки. Засоби фізичної терапії доцільно призначати з першого дня післяпологової реабілітації з метою нівелювання ознак порушення рухової дієздатності.

Ключові слова: реабілітація, акушерство, абдомінальне родорозрішення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника; є фрагментом дослідження «Використання немедикаментозних засобів і природних факторів для покращення фізичного розвитку, функціональної і фізичної підготовленості організму», № державної реєстрації 0110U001671.

Вступ. Основний принцип перинатального акушерства полягає у забезпеченні здоров'я породіллі, плода та новонародженого, що у ряді випадків вимагає швидкого та щадного родорозрішення. Тому упродовж останніх десятиліть саме кесарів розтин (КР) у акушерській практиці став інструментом, що дозволяє зберегти здоров'я і матері, і дитині [1, 2].

У той же час, зі свого боку, все більше жінок самостійно обирають кесарів розтин (КР) як найбільш безболісний, швидкий та безпечний спосіб пологів. Особливою популярністю він користується у розвинених країнах та у країнах, що розвиваються. Зокрема, у Бразилії 45% жінок вибирають КР, а у європейських країнах цей показник за останні 20 років зріс з 15% до 22% [2, 3]. Тому експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я стурбовані тим, що все більше породіль піддаються хірургічному втручанню при відсутності на те медичних показань. За допомогою КР на світ з'являються 20% всіх немовлят, а якщо тенденція збережеться, то до 2030 року цей показник збільшиться до 30% [3, 4]. Частка КР в Україні також зросла з 16% в 2009 році до 24% в 2019 році [5].

Серед причин зростання частоти КР експерти називають страх болю у жінок, зручність такого

підходу для медичних працівників (адже КР можна планувати і завершити швидко, отримавши за нього більше грошей по страховим виплатам), а також незнання матерів наслідків КР для здоров'я [6].

Тому проблема відновлення стану здоров'я жінок після оперативного родорозрішення вимагає впровадження у практичну реабілітацію та акушерство нових медичних знань та технологій, зокрема, методик фізичної терапії. Адже у післяпологовому періоді, у зв'язку із потребою у догляді та годуванні дитини, змін внаслідок цього режимів сну та відпочинку, додатково підвищується метаболічне, психоемоційне навантаження, що спричиняє тиск на адаптаційні можливості регуляторних систем організму жінки на фоні перебудови та відновлення структурних та гормональних компонентів [7, 8].

Зокрема, це обумовлює необхідність пошуку нових критеріїв для оцінки стану здоров'я породіль, які б адекватно відображали стан функціонування їх організму у післяпологовому періоді. Одним з таких критеріїв є оцінювання рухової дієздатності – якості та повноцінності виконання рухів, що є запорукою безпеки рухової сфери та є фактором, що впливає на загальний стан всіх систем організму [9, 10].

Мета дослідження: визначення впливу розробленої програми фізичної терапії (ФТ) на динаміку параметрів рухової дієздатності жінок у післяпологовому періоді після абдомінального родорозрішення (кесарів розтин).

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні прийняли участь 112 жінок після пологів, які проходили післяпологову фізичну терапію на базі медичної практики «Центр відновної медицини і реабілітації «Аравмед»», м. Івано-Франківськ. Групу порівняння (ГП) склали 47 жінок (віком 26,3±1,3 роки), у яких пологи відбулись природнім шляхом (природнє родорозрішення - ПР).

Основну групу склали 65 жінок, родорозрішених абдомінальним шляхом згідно клінічного протоколу «Кесарів розтин» [11], які були поділені на дві підгрупи відповідно згоди щодо виконання рекомендацій у рамках розробленої програми ФТ. Основну групу 1 (ОГ1) склали 32 жінки віком 25,8±0,9 років, яким були надані загальні рекомендації по самодогляду у післяпологовому періоді після КР (дотримання гігієни, обмеження рухової активності внаслідок наявності післяопераційного рубця, тощо), оскільки вони виявили бажання відновлюватися самостійно. Основну групу 2 (ОГ2) склали 33 жінки віком 26,1±1,5 років, які проходили післяпологову ФТ, ефективність якої представлена у даному дослідженні.

Критерії включення жінок у дослідження: післяпологовий період після родорозрішення природнім (ГП) або абдомінальним (ОГ) шляхом; перший перенесений КР (ОГ); фізіологічний перебіг післяпологового періоду; відсутність гострої або загострення хронічної екстрагенітальної патології на момент обстеження; інформована згода на участь у дослідженні (у контрольних обстеженнях для жінок ГП та ОГ1).

Критерії виключення: вагітність із загрозою переривання, яка потребувала довготривалого стаціонарного лікування та зміни, внаслідок цього, фізичного статусу; родорозрішення при багатоплідній вагітності; ускладнений післяпологовий період; повторна вагітність або переривання вагітності упродовж періоду спостереження; професійні заняття спортом до вагітності та у період спостереження; невідповідність критеріям включення.

Розроблена програма ФТ тривала 12 місяців, починаючи з раннього післяпологового періоду, упродовж яких застосовувались наступні засоби: кінезітерапія, бандаж черевної стінки (на ранніх стадіях), кінезіологічне тейпування живота та спини, масаж живота (для профілактики злукового процесу навколо післяопераційного шва) та загальний; оздоровче харчування, психологічна релаксація, освіта жінок. Основою кінезітерапії як основного метода, який впливав на рухову дієздатність, було виконання терапевтичних вправ, рухових навичок та умінь у вигляді функціонального тренування на платформах «PROCEDOS PLATFORM 9™ Pro» та «PROCEDOS WALL9» [12] з метою нормалізації рухового стереотипу, відновлення м'язів тулуба та кінцівок, постави з адаптацією до побутових рухів по догляду за дитиною. Ряд вправ, зокрема, був прив'язний до технік виконання Functional Movement Screen, оскільки його тестові рухи є відображенням базової сфери мобільності людини. Упродовж перших тижнів після КР обмежували рухи, які б сприяли напруженню післяопераційного шва, обирали полегшені вихідні положення. Жінок навчали оптимального динамічного стереотипу з уникненням перевантаження м'язів живота під час звичної активності – піднімання, годування дитини, перенесення дитячого візочка, тощо. Частину занять проводили за допомогою засобів телереабілітації.

Метою застосування засобів ФТ також було покращення настрою, психологічного стану, зниження тривожності та ризику розвитку післяпологової депресії; покращення функції внутрішніх органів та загальної тренованості; нормалізація маси тіла; профілактика злукового процесу черевної порожнини; зниження ризику хронічних захворювань; нормалізація функції органів та м'язів тазового дна; профілактика та корекція післяпологового діастазу м'язів живота; покращення якості життя з урахуванням фізіологічних та патологічних змін в організмі жінок після пологів, лактації, зміни

способу життя з врахуванням контекстуальних факторів; повернення до звичної побутової та професійної активності з високим рівнем працездатності та психоемоційного стану.

Враховуючи те, що низкою дослідників доведено значний сприятливий вплив функціонального тренування на розвиток фізичних якостей людини [9, 10, 13], а функціональне тренування повинно проводитися на основі встановлення рухової дієздатності, для її оцінки застосовували ряд стандартних тестів Functional Movement Screen (FMS), за допомогою яких можливо виявити порушення балансу та стабільності тіла у процесі виконання простих вправ. FMS включає сім основних рухових паттернів, кожен з яких оцінювали за шкалою від 0 (невиконання) до 3 балів: глибоке присідання (Deep Squat); крок через бар'єр (Hurdle Step); лінійний випад (In Line Lunge); мобільність плечей (Shoulder Mobility); активне піднімання прямої ноги (Active Straight Leg Raise); стабільність тулуба при розгинанні рук (Trunk Stability Push Up); колова стабільність (Rotary Stability) [15, 16].

Обстеження жінок проводили тричі: наприкінці пізнього післяпологового періоду (6-8 тижнів після пологів), що було пов'язано із неможливістю виконання деяких тестів раніше внаслідок неповного формування післяопераційного рубця у жінок після КР; 6 та 12 місяців після пологів.

Дослідження проводилося з урахуванням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження». У всіх включених у дослідження жінок було отримано інформовану згоду на участь в ньому. Протокол дослідження було обговорено та затверджено на засіданні комісії з біоетики Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника, рішенням якої воно було схвалено.

Статистичну обробку результатів проводили в програмі «Microsoft Excel». Для опису отриманих кількісних ознак, що мають нормальний розподіл, були розраховані середньоарифметичне значення, стандартне відхилення, стандартна помилка середнього. Статистично значущими вважали відмінності при $p<0,05$.

Результати дослідження. Стан рухової дієздатності жінок у пізньому післяпологовому періоді, незалежно від шляху родорозрішення, характеризувався відносно низькими показниками, зумовленими тривалим періодом зниженої фізичної активності, змінами у біомеханіці тіла, морфофункціональною післяпологовою перебудовою організму на фоні збільшеного психологічного та фізичного навантаження внаслідок зміни соціальної ролі, догляду за дитиною, лактації (**таблиця 1**).

Таблиця 1 – Динаміка параметрів FMS жінок у післяпологовому періоді після ПР та КР

Тест FMS	ГП (n=47)			ОГ1 (n=32)			ОГ2 (n=33)		
	кінець пізнього післяпологового періоду	6 міс	12 міс	кінець пізнього післяпологового періоду	6 міс	12 міс	кінець пізнього післяпологового періоду	6 міс	12 міс
глибоке присідання	1,47±0,12	1,94± ±0,11°	2,19± ±0,09°	1,16±0,13*	1,66± ±0,14*°	2,03± ±0,12°	1,52±0,12●	1,94± ±0,13°●	2,42± ±0,10*°●
крок через бар'єр	2,02±0,11	2,21± ±0,10	2,45± ±0,08°	1,84±0,13	2,13± ±0,12°	2,34± ±0,10	2,15±0,11	2,42± ±0,09°●	2,82± ±0,07*° ●
лінійний випад	1,72±0,11	2,04± ±0,10°	2,21± ±0,10	1,34±0,13*	1,72± ±0,11*°	2,06± ±0,11°	1,73±0,11●	2,03± ±0,12°●	2,48± ±0,09*°●
мобільність плечей	1,77±0,12	2,06± ±0,10°	2,32± ±0,09°	1,69±0,12	1,97± ±0,10°	2,25± ±0,10	1,88±0,11	2,27± ±0,11°●	2,58± ±0,09*°●
активне піднімання прямої ноги	1,55±0,12	2,19± ±0,09°	2,47± ±0,07°	1,50±0,12	1,91± ±0,11*°	2,28± ±0,11*°	1,76±0,10●	2,36± ±0,08°●	2,76± ±0,07*°●
стабільність тулуба при розгинанні рук	1,55±0,12	2,09± ±0,11°	2,49± ±0,07°	1,63±0,12	1,94± ±0,12°	2,41± ±0,11°	1,91±0,12*●	2,45± ±0,09*°●	2,67± ±0,08*°●
колова стабільність	1,68±0,12	1,96± ±0,11°	2,36± ±0,08°	1,59±0,14	1,94± ±0,12°	2,22± ±0,11°	1,85±0,13	2,27± ±0,10*°●	2,61± ±0,09*°●

Примітки: * – $p<0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами ГП та ОГ; ° – $p<0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами відносно попереднього обстеження; ● – $p<0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами ОГ1 та ОГ2

Аналіз абсолютних цифр, отриманих при статистичній обробці отриманих результатів, виявив наступний результат. У всіх групах обстежених жінок, незалежно від проведення відновних втручань, упродовж періоду спостереження відбувалось поступове покращення результатів всіх тестових рухів. Жінки ГП, які не мали післяопераційного рубця та обмеження внаслідок цього рухової активності, при первинному обстеженні мали переваги перед жінками ОГ1, які не проходили відновного втручання, за тестами «Глибоке присідання» та «Лінійний випад» ($p<0,05$).

Раннє застосування (з раннього післяпологового періоду) програми фізичної терапії з акцентом на функціональне тренування з врахуванням специфіки рухового обмеження після КР у жінок ОГ2 виявило позитивні риси вже при первинному обстеженні: вони виявили кращий результат за тестами «Крок через бар'єр», «Активне піднімання прямої ноги», «Стабільність тулуба при розгинанні рук» у порівнянні із жінками ОГ1 ($p<0,05$).

Через 6 місяців після пологів у всіх групах обстежених жінок відбулось статистично значуще покращення параметрів тестів FMS відносно вихідних даних. Проте у ОГ1 воно відбувалось найповільніше: результати тестів «Глибоке присідання», «Лінійний випад», «Активне піднімання прямої ноги» були статистично значуще гіршими параметрів ГП ($p<0,05$). Під час цього контролю у жінок ОГ2 результати вправ «Стабільність тулуба при розгинанні рук» та «Колова стабільність» були кращими ГП ($p<0,05$), всіх тестів FMS – кращими ОГ1 ($p<0,05$).

Через 1 рік спостереження при оцінці рухової дієздатності всіх груп жінок встановлено, що у ГП не було статистично значущого приросту відносно попереднього результату (6 місяців після пологів) за тестом «Лінійний випад», а у ОГ1 – за тестами «Крок через бар'єр», «Мобільність плечей» ($p>0,05$). У той же час результати ОГ2 були статистично значуще кращими за всіма тестами відносно параметрів ОГ1 та ГП ($p<0,05$), що стверджує ефективність розробленої програми та демонструє потребу у активному відновленні стану здоров'я жінок після пологів.

Аналіз динаміки структурного розподілу отриманих результатів показав наступні тенденції (**табл. 2**). Під час виконання тестових вправ FMS при первинному обстеженні окремі жінки не могли виконати деякі завдання тесту, пояснюючи це дискомфортом, неприємними відчуттями у ділянці живота та тазу, які викликали страх за змушували припинити рух. Очевидно, це було пов'язано із низькою мобільністю рубця, структурною перебудовою м'яких тканин, ознаками дорсопатії, детренованістю як загальною, так і внаслідок вагітності та післяпологового періоду.

Динаміка покращення результатів упродовж періоду спостереження у всіх групах жінок зумовлена зменшенням частки представниць з незадовільним результатом або невиконанням тесту та збільшенням частки жінок із середнім та високим результатом. Через 12 міс після пологів серед жінок ОГ2 фактично не виявлялось жінок з незадовільним результатом виконання тесту, що і обґрунтовувало їх найкращий результат серед всіх груп.

Обговорення отриманих результатів. Збільшення кількості жінок, які перенесли абдомінальне родорозрішення, вимагає пошуків нових шляхів покращення їх здоров'я [1, 2, 3]. Наявність післяопераційного рубця вносить у післяпологовий період зміни у вигляді специфічного обмеження мобільності на час його формування. Цей період є тим більше важливим з позицій настання майбутніх вагітностей, що вимагає утворення повноцінного еластичного міцного рубця на матці та м'яких тканинах [5, 6].

У даний час відносно мало вивчені особливості фізичного та соціально-психологічного статусу жінок у період вагітності та у післяпологовому періоді, а програми реабілітації представлені переважно передпологовою підготовкою [7, 8, 16, 17]. У той же час упродовж післяпологового періоду у жінок можна виявити зміни у всіх доменах Міжнародної класифікації функціонування – структури та функції, активності, участі. Фізичний та психічний статус жінки напряму впливають на її можливості по догляду та вихованню дитини, повернення до роботи та соціальної активності, а також на якість життя, що являє собою ступінь комфортності людини як всередині себе, так і в рамках середовища, отже, вимагають певних заходів відновлення для якнайшвидшої нормалізації [18].

Рухова дисфункція у жінок після пологів зумовлена специфікою тривалого незвичного рухового стереотипу у період вагітності внаслідок збільшеного навантаження на опорно-руховий апарат, зокрема – хребет, та збільшеної матки. У той же час нормальна рухова дієздатність є основою безпечної щоденної активності [7, 14, 15], а у післяпологовому періоді компенсує збільшене навантаження по догляду за дитиною. Рухова дієздатність та її оцінювання, зокрема, у жінок різних контингентів, як параметра ефективності застосування засобів ФТ вже підкреслювались рядом авторів [9, 10, 13].

Отримані у нашому дослідженні результати підтверджують актуальність реабілітації жінок не тільки у ранньому та пізньому післяпологових періодах, але й упродовж достатньо тривалого періоду часу, що пов'язано із збільшеним навантаженням на організм жінок [7, 19]. Також нами продемонстровано, що ранній початок реабіліта-

Таблиця 2 – Динаміка структурного розподілу результатів FMS жінок у післяпологовому періоді після ПР та КР

Оцінювання тесту FMS	ГП (n=47)			ОГ1 (n=32)			ОГ2 (n=33)		
	кінець пізнього післяпологового періоду	6 міс	12 міс	кінець пізнього післяпологового періоду	6 міс	12 міс	кінець пізнього післяпологового періоду	6 міс	12 міс
глибоке присідання									
0	10,6 (5)	2,1 (1)	0	18,8 (6)	6,3 (2)	0	6,1 (2)	0	0
1	42,6 (20)	23,4 (11)	12,8 (6)	46,9 (15)	37,5 (12)	21,9 (7)	42,4 (14)	30,3 (10)	3,0 (1)
2	36,2 (17)	53,2 (25)	55,3 (26)	34,4 (11)	40,6 (13)	53,1 (17)	45,5 (15)	45,5 (15)	51,5 (17)
3	10,6 (5)	21,3 (10)	31,9 (15)	0,0	15,6 (5)	25,0 (8)	6,1 (2)	24,2 (8)	45,5 (15)
крок через бар'єр									
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	27,7 (13)	14,9 (7)	4,3 (2)	34,4 (11)	18,8 (6)	6,3 (2)	12,1 (4)	0	0
2	42,6 (20)	48,9 (23)	46,8 (22)	46,9 (15)	50,0 (16)	53,1 (17)	60,6 (20)	57,6 (19)	18,2 (6)
3	29,8 (14)	36,2 (17)	48,9 (23)	18,8 (6)	84,4 (10)	40,6 (13)	27,3 (9)	42,4 (14)	81,8 (27)
лінійний випад									
0	6,4 (3)	0	0	15,6 (5)	0	0	0	0	0
1	27,7 (13)	23,4 (11)	14,9 (7)	34,4 (11)	37,5 (12)	15,6 (5)	36,4 (12)	24,2 (8)	0
2	53,2 (25)	48,9 (23)	48,9 (23)	50,0 (16)	53,1 (17)	62,5 (20)	54,5 (18)	48,5 (16)	51,5 (17)
3	12,8 (6)	27,7 (13)	36,2 (17)	0,0	9,4 (3)	21,9 (7)	9,1 (3)	27,3 (9)	48,5 (16)
мобільність плечей									
0	6,4 (3)	0,0	0,0	3,1 (1)	0	0	0	0	0
1	27,7 (13)	19,1 (9)	6,4 (3)	34,4 (11)	18,8 (6)	6,3 (2)	27,3 (9)	9,1 (3)	0
2	48,9 (23)	55,3 (26)	55,3 (26)	53,1 (17)	65,6 (21)	62,5 (20)	57,6 (19)	54,5 (18)	42,4 (14)
3	17,0 (8)	25,5 (12)	38,3 (18)	9,4 (3)	15,6 (5)	31,3 (10)	15,2 (5)	36,4 (12)	57,6 (19)
активне піднімання прямої ноги									
0	10,6 (5)	0	0	9,4 (3)	0	0	0	0	0
1	34,0 (16)	10,6 (5)	0	31,3 (10)	25,0 (8)	9,4 (3)	30,3 (10)	0	0
2	44,7 (21)	59,6 (28)	55,3 (26)	59,4 (19)	59,4 (19)	53,1 (17)	63,6 (21)	63,6 (21)	24,2 (8)
3	10,6 (5)	29,8 (14)	44,7 (21)	0,0	15,6 (5)	37,5 (12)	6,1 (2)	36,4 (12)	75,8 (25)
стабільність тулуба при розгинанні рук									
0	8,5 (4)	0	0	6,3 (2)	0	0	0	0	0
1	42,6 (20)	23,4 (11)	0	31,3 (10)	28,1 (9)	6,3 (2)	27,3 (9)	0	0
2	34,0 (16)	44,7 (21)	51,1 (24)	56,3 (18)	50,0 (16)	46,9 (15)	54,5 (18)	54,5 (18)	33,3 (11)
3	14,9 (7)	31,9 (15)	48,9 (23)	6,3 (2)	21,9 (7)	46,9 (15)	18,2 (6)	45,5 (15)	66,7 (22)
колова стабільність									
0	6,4 (3)	0	0	9,4 (3)	0	0	0	0	0
1	36,2 (17)	29,8 (14)	4,3 (2)	31,3 (10)	25,0 (8)	9,4 (3)	36,4 (12)	6,1 (2)	0
2	40,4 (19)	44,7 (21)	55,3 (26)	50,0 (16)	56,3 (18)	59,4 (19)	42,4 (14)	60,6 (20)	39,4 (13)
3	17,0 (8)	25,5 (12)	40,4 (19)	9,4 (3)	18,8 (6)	31,3 (10)	21,2 (7)	33,3 (11)	60,6 (20)

ції після пологів, з перших годин, зокрема, рухове навчання, призводять до швидкого ефекту з позицій покращення життєдіяльності навіть на етапі перебування у пологовому будинку. Вважаємо, що доцільно проводити програму кінезітерапії з адаптацією терапевтичних вправ до звичних побутових рухів за рахунок функціонального тренування, що збільшує комплаєнтність жінок і сприяє кращому дотриманню ними наданих рекомендацій.

Висновки

1. У жінок у пізньому післяпологовому періоді, незалежно від виду родорозрішення, виявляються ознаки порушення рухової дієздатності, що встановлено за результатами тестових вправ Functional Movement Screen.
2. Впродовж року після пологів відбувається поступове покращення рухової дієздатності жінок, незалежно від виду родорозрішення та виконання ними активних відновних втручань.
3. Застосування програми фізичної терапії з раннього післяпологового періоду у жінок після КР виявило переваги стану їх рухової дієздатності відносно жінок, які перенесли природнє родорозрішення та тих, які відновлювались після КР самостійно, за окремими тестами Functional Movement Screen вже наприкінці пізнього післяпологового періоду.
4. Через 1 рік після пологів жінки, які перенесли КР та виконували розроблене фізіотерапевтичне втручання за всіма тестами Functional Movement Screen виявили статистично значуще кращий результат у порівнянні із жінками, які перенесли природнє родорозрішення та такими, які відновлювались після КР самостійно.
5. Жінки, які перенесли КР, але відновлювались самостійно за допомогою загальних рекомендацій, за ознаками порушень рухової дієздатності через 1 рік після пологів не змогли досягнути рівнів жінок, що народжували природнім шляхом, та жінок, які проходили програму фізичної терапії.
6. Засоби фізичної терапії доцільно призначати з першого дня післяпологової реабілітації з метою нівелювання ознак порушення рухової дієздатності для швидшого післяпологового відновлення жінок та повернення їх до повноцінної життєдіяльності.

Перспективи подальших досліджень полягають у практичному визначенні впливу розробленої програми фізичної терапії на показники функціонування м'язів тазового дна у жінок, які перенесли кесарів розтин.

References

1. Di Giovanni P, Garzarella T, Di Martino G, Schioppa FS, Romano F, Staniscia T. Trend in primary caesarean delivery: a five-year experience in ABRUZZO, ITALY. *BMC Health Serv Res*. 2018; 18(1): 514. PMID: 29970095. doi: 10.1186/s12913-018-3332-2
2. Miller S, Abalos E, Chamillard M, Ciapponi A, Colaci D, Comandé D, et al. Beyond too little, too late and too much, too soon: a pathway towards evidence-based, respectful maternity care worldwide. *Lancet.* 2016; 388(10056): 2176-2192. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31472-6
3. Boerma T, Ronsmans C, Melesse DY, et al. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *Lancet*. 2018; 392(10155): 1341-1348. PMID: 27642019. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31928-7
4. The Lancet. Stemming the global caesarean section epidemic. *Lancet*. 2018; 392(10155): 1279. PMID: 30322560. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32394-8
5. Ishchenko HI, Demenina NK. Dynamika operatyvnoho rozrodzhennya v suchasnomu akusherstvi (ohlyad literatury) [Dynamics of operational delivery in modern obstetrics (review of literature)]. *Perinatologiya and pediatriya.* 2019; 2(78): 54-57. [Ukrainian]. doi: 10.15574/PP.2019.78.54
6. Sandall J, Tribe RM, Avery L, Mola G, Visser GH, Homer CS, et al. Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. *Lancet*. 2018; 392(10155): 1349-1357. PMID: 30322585. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31930-5
7. Borg-Stein J, Dugan SA. Musculoskeletal disorders of pregnancy, delivery and postpartum. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2007; 18(3): 459-76, ix. doi: 10.1016/j.pmr.2007.05.005
8. van Benten E, Pool J, Mens J, Pool-Goudzwaard A. Recommendations for physical therapists on the treatment of lumbopelvic pain during pregnancy: a systematic review. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2014; 44(7): 464-73, A1-15. doi: 10.2519/jospt.2014.5098
9. Aravitska MG. Analiz gender-zalezhnogo rukhovogo patternu u patsiyentiv z morbidnim ozhirinnyam za rezultatami testovikh vprav [FUNCTIONAL MOVEMENT SCREEN [Analysis of the gender-dependent motor pattern in patients with morbid obesity by functional movement screen test exercise results]. *Art of Medicine.* 2020; 2(14): 16-22. [Ukrainian]. doi: 10.21802/artm.2020.2.14.16

10. Aravitska MG. Zmini profilyu rukhovoyi diyezdatnosti cholovikiv ta zhinok z ozhirinnyam pid vplivom programi fizichnoyi terapiyi [Changing the Profile of Motor Capacity of Obese Men and Women under Influence of Physical Therapy Program]. *Ukrayinskiy zhurnal meditsini, biologiyi ta sportu.* 2020; 4(26): 297-306. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs05.04.297
11. Nakaz Ministra okhorony zdorovya Ukrayiny vid 27.12.2011 № 977. Klinichnyy protokol z akusherskoyi dopomohy «Kesariv roztyn» [Clinical protocol from obstetric care “Caesarean section”]. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0977282-11#Text
12. PROSEDOS. Powered by Gray’s Institute [web source]. Available from: https://procedos.com/
13. Holod NR. Rezultatyvnist testovykh vprav ekranu funktsionalnoho rukhu yak pokaznyk efektyvnosti reabilitatsiynoyi prohramy dlya studentok spetsial'noyi medychnoyi hrupy [Effectiveness of the test exercise screen of functional movement as an indicator of the efficiency of the rehabilitation program for students of a special medical group]. *Naukovyy chasopys natsional'noho pedahohichnoho universytetu imeni MP Drahomanova. Seriya № 15 «Naukovo-pedahohichni problemy fizychnoyi kultury (fizychna kultura i sport)»*. 2015; 3K2(57)15: 88-91. [Ukrainian]
14. Cook G, Burton L, Hoogenboom BJ, Voight M. Functional movement screening: the use of fundamental movements as an assessment of function - part 1. *Int J Sports Phys Ther*. 2014; 9(3): 396-409. PMID: **24944860.** PMCID: PMC4060319
15. Cook G, Burton L, Hoogenboom BJ, Voight M. Functional movement screening: the use of fundamental movements as an assessment of function-part 2. *Int J Sports Phys Ther*. 2014; 9(4): 549-563. PMID: **25133083.** PMCID: PMC4127517
16. Gryshchenko OV, Gryshchenko MH, Kozub TO, Holovina OV. Shlyakhy znyzhennya akusherskoyi patolohiyi za rakhunok vykorystannya prohramy fizychnoyi reabilitatsiyi u vahitnykh zhinok v umovakh zhinochoyi konsultatsiyi [Ways to reduce obstetric pathology by using the program of physical rehabilitation in pregnant women in women’s consultation]. *Zbirnyk naukovykh prats asotsiatsiyi akusheriv-hinekolohiv Ukrayiny*. 2018; 1(41); 47-52. [Ukrainian]
17. Grygus I, Chovpylo M, Ortenburher D. Rol fizychnoyi aktyvnosti v protsesi fizychnoyi reabilitatsiyi vahitnykh [The role of physical activity in the process of physical rehabilitation of pregnant women]. *Fizychne vykhovannya, sport i kultura zdorovya u suchasnomu suspilstvi.* 2018; 42: 102–110. [Ukrainian]. doi: 10.29038/2220-7481-2018-02-102-110
18. Kuravska YuS. Analiz dynamiky yakosti zhyttya zhinok pislya abdominalnoho rodorozrishennya u pislyapolohovomu periodi pid vplyvom prohramy fizychnoyi terapiyi [Analysis of the dynamics of the quality of life of women after abdominal rotation in the postpartum period under the influence of physical therapy program]. *Art of Medicine.* 2021; 1(17): 52-60. [Ukrainian]. doi: 10.21802/artm.2021.1.17.52
19. Unsgaard-Tøndel M, Vasseljen O, Woodhouse A, Morkved S. Exercises for Women with Persistent Pelvic and Low Back Pain after Pregnancy. *Glob J Health Sci.* 2016; 8(9): 54311. doi: 10.5539/gjhs.v8n9p107

УДК 618.5-089.888.61-089.168.1-06

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ ДЕЕСПОСОБНОСТИ СРЕДСТВАМИ ФИЗИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН, КОТОРЫЕ ПЕРЕНЕСЛИ КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ

Куравская Ю.С.

Резюме. В современном акушерстве постоянно увеличивается частота абдоминального родоразрешения. Поэтому проблема восстановления состояния здоровья женщин после оперативного родоразрешения требует внедрения в практическую реабилитацию новых медицинских знаний и технологий, в частности, методик физической терапии.

Цель: определение влияния разработанной программы физической терапии на динамику параметров двигательной дееспособности женщин в послеродовом периоде после кесарева сечения.

Объект и методы. Обследовано 112 женщин после родов. Группу сравнения составили 47 женщин, которые рожали естественным путем. Основную группу 1 составили 32 женщины после кесарева сечения, которые восстанавливались самостоятельно. Основную группу 2 составили 33 женщины после кесарева сечения, которые проходили послеродовую физическую терапию в течение 12 месяцев (кинезитерапия (терапевтические упражнения, функциональная тренировка для совершенствования двигательных навыков и умений), бандаж брюшной полости, кинезиологическое тейпирование, массаж живота и общий; оздоровительное питание, психологическая релаксация, образование женщин). Определение двигательной дееспособности по Functional Movement Screen проводили в позднем послеродовом периоде (6-8 недель), через 6 и 12 месяцев после родов.

Результаты исследования. У женщин в позднем послеродовом периоде, независимо от вида родоразрешения, выявляются признаки нарушения двигательной дееспособности, что установлено по результатам тестовых упражнений Functional Movement Screen. В течение года после родов происхо-

дит постепенное улучшение двигательной дееспособности женщин, независимо от вида родоразрешения и выполнения ими активных восстановительных вмешательств. Применение программы физической терапии начиная с раннего послеродового периода у женщин после кесарева сечения выявило преимущества относительно состояния их двигательной дееспособности по отношению к женщинам, перенесшим естественное родоразрешение, и тем, которые восстанавливались после кесарева сечения самостоятельно, по отдельным тестам Functional Movement Screen уже в конце позднего послеродового периода. Через 1 год после родов женщины, которые перенесли кесарево сечение и выполняли разработанное физиотерапевтическое вмешательства по всем тестам Functional Movement Screen обнаружили статистически значимо лучший результат по сравнению с женщинами, которые перенесли естественное родоразрешение и такими, которые восстанавливались после кесарева сечения самостоятельно. Женщины, которые перенесли кесарево сечение, но восстанавливались самостоятельно с помощью общих рекомендаций, по признакам нарушений двигательной дееспособности через 1 год после родов не смогли достичь уровней женщин, рожавших естественным путем, и женщин, проходивших программу физической терапии.

Выводы. Средства физической терапии целесообразно назначать с первого дня послеродовой реабилитации с целью нивелирования признаков нарушения двигательной дееспособности.

Ключевые слова: реабилитация, акушерство, абдоминальное родоразрешение.

UDC 618.5-089.888.61-089.168.1-06

Correction of Motor Disability Impairments by Physical Therapy Means in Women after Cesarean Section

Kuravskaya Yu. S.

Abstract. In modern obstetrics, the frequency of abdominal accouchement is constantly increasing. Therefore, the problem of restoring the state of health of women after surgical delivery requires the introduction of new medical knowledge and technologies into practical rehabilitation, in particular, methods of physical therapy.

The purpose of the study was to determine the influence of the developed program of physical therapy on the dynamics of the parameters of the motor ability of women in the postpartum period after cesarean section.

Materials and methods. 112 women were examined after childbirth. The comparison group consisted of 47 women who had a natural childbirth. The main group 1 consisted of 32 women who did not want to carry out the proposed program of physical therapy; they were provided with general recommendations for self-observation in the postpartum period after cesarean section. The main group 2 consisted of 33 women after cesarean section who underwent postpartum physical therapy for 12 months (kinesitherapy (therapeutic exercises, functional training to improve motor skills and abilities), abdominal wall bandage, kinesiotaping, abdominal and general massage, wellness nutrition, psychological relaxation, education of women). Determination of motor ability according to the Functional Movement Screen was performed in the late postpartum period (6-8 weeks), 6 and 12 months after childbirth.

Results and discussion. In women in the late postpartum period, regardless of the type of delivery, signs of impaired motor ability are revealed, which was established by the results of the Functional Movement Screen test exercises. Within a year after childbirth, there is a gradual improvement in the motor ability of women, regardless of the type of delivery and their performance of active restorative interventions. The use of a physical therapy program starting from the early postpartum period in women after cesarean section revealed advantages regarding the state of their motor ability in relation to women who underwent natural delivery and those who recovered from cesarean section on their own, according to separate Functional Movement Screen tests already at the end of the late postpartum period. After 1 year after childbirth, women who underwent cesarean section and performed the developed physiotherapy intervention on all Functional Movement Screen tests demonstrated a statistically significantly better result compared to women who underwent natural delivery and those who recovered from cesarean section on their own. Women who underwent cesarean section, but recovered on their own with the help of general recommendations, according to the signs of impaired movement capacity 1 year after childbirth could not reach the levels of women who gave birth by vaginal delivery and women who underwent a physical therapy program.

Conclusion. It is advisable to prescribe physical therapy means from the first day of postpartum rehabilitation in order to level the signs of impaired motor capacity for quick postpartum recovery of women and their return to full functioning.

Keywords: rehabilitation, obstetrics, abdominal delivery.

ORCID and contributionship:
Yulia S. Kuravskaya: 0000-0002-1338-0757[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
Yulia S. Kuravskaya
Vasyl Stefanyk Precarpathian National University
Department of Physical Therapy, Ergotherapy, Faculty of Physical Education and Sports
57, Shevchenko St., Ivano-Frankivsk 76018, Ukraine
tel: +380663157174, e-mail: zxcvbnm2580@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

ГУМАНІТАРНІ ПИТАННЯ МЕДИЦИНИ І ПРОБЛЕМИ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ ШКОЛІ

DOI: 10.26693/jmbs06.04.158
УДК 378.018.43.014.6-057.875-054.6
Єрошенко Г. А., Клепець О. В., Передерій Н. О., Улановська-Циба Н. А., Ваценко А. В.

АНАЛІЗ ДИСТАНЦІЙНОЇ ФОРМИ НАВЧАННЯ ІНОЗЕМНИХ СТУДЕНТІВ ПІД ЧАС КАРАНТИНУ

Полтавський Державний Медичний Університет, Україна

На сьогоднішній день увагу дослідників привертають питання пов'язані з вивченням ефективності дистанційного навчання. Також продовжується дискусія про недоліки та переваги методів, які використовуються при онлайн навчанні під час карантину.

Метою роботи було проведення анонімного анкетування студентів 1 курсу англомовної форми навчання, з метою виявлення об'єктивного ставлення студентів до дистанційної форми навчання в умовах карантину та визначенням її переваг та недоліків, з урахуванням пропозицій з боку іноземних студентів.

Результати. У результаті проведеного дослідження встановлено: більшість студентів усвідомлюють епідеміологічну ситуацію та необхідність навчання онлайн. Найбільш свідома частина респондентів поклала відповідальність за труднощі дистанційного навчання на себе, вказавши основою успіху самодисципліну та серйозне ставлення до освіти.

Серед переваг дистанційного навчання студенти відзначили, що воно стало додатковим стимулом та відкрило нові можливості для самоосвіти, а також відмітили збільшення часу, вільного від занять. А недоліками дистанційної форми вважають надмірне навантаження та відсутність особистого контакту з викладачем. Серед пропозицій по удосконаленню організації дистанційного навчання студенти акцентували увагу на скороченні обсягу і складності завдань, збільшенні пояснень викладача під час занять, а також використанні алгоритмізації навчального матеріалу та процесу навчання.

Висновки. При опитуванні іноземних студентів було визначено, що організація дистанційного навчання в Полтавському державному медичному університеті отримала схвальну оцінку, окремі студенти відзначали підтримку викладачів та вбачали для себе нові можливості в опануванні знань. Більша частина респондентів поклала відповідальність за труднощі дистанційного навчання на себе, вказавши основою успіху самодисципліну та серйозне ставлення до навчання.

Ключові слова: дистанційне навчання, іноземні студенти, викладачі, карантин, якість освіти, опитування.

Вступ. Дистанційне навчання – це самостійна форма освіти, при якій використовуються сучасні інформаційні технології. При цьому визначальною стає категорія якості освіти, в більш широкому змістовому аспекті: при переході від здатності студента накопичувати певну інформацію до виховання вміння навчатися самостійно. Відбувається розвиток навичок творчого мислення, продукування нових ідей і знань, прийняття науково обґрунтованих рішень, спрямованих до конструктивної діяльності [1].

Головною особливістю дистанційного навчання є опосередкований характер спілкування викладача зі студентом. В зв'язку з цим, з'являються питання, пов'язані з обмеженням їх міжособистісної взаємодії. Місія викладача, що пов'язана з передачею та контролем знань, в період дистанційної освіти - трансформується у функцію консультанта, який спрямовує процес навчання, коригує його і сприяє активізації творчих здібностей студентів. Така форма взаємодії між викладачем та студентом дозволяє максимально активізувати самостійну роботу студентів, що в умовах навчання у ВНЗ особливо важливо, оскільки майбутній фахівець повинен вміти самостійно організовувати свою пізнавальну діяльність [2] .

Для покращення якості освіти при дистанційному навчанні важливо знати і розуміти точку зору студентів з питань навчального процесу онлайн,

проблеми з якими вони зустрічаються та враховувати їх пропозиції до покращення процесу навчання. Запорукою ефективного дистанційного навчання є сукупність теоретичної, практичної та емоційної готовності (прагнення) студентів до самостійної роботи [3].

Мета дослідження – проведення анонімного анкетування здобувачів вищої освіти міжнародного факультету 1 курсу англомовної форми навчання, з метою виявлення об'єктивного ставлення студентів до дистанційної форми навчання в умовах карантину та визначенням переваг та недоліків такої форми навчання, з урахуванням пропозицій з боку іноземних студентів.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводилось серед студентів англомовної форми навчання 1 курсу Міжнародного факультету в формі онлайн, під час карантину, з використанням анкети «Дистанційне навчання в умовах карантину», розробленої психологом ПДМУ Климач Т.М. Анкета містила 10 запитань, які мали одну, або кілька правильних відповідей (за бажанням студентів). В анкетуванні прийняли участь 50 студентів.

Результати дослідження та їх обговорення. Після проведеного онлайн опитування "Дистанційне навчання в умовах карантину", результати анкетування були опрацьовані та проаналізовані.

На питання **«Дистанційне навчання для вас – це …»** відповіді студентів демонструють такий розподіл:

a) основне джерело навчальної інформації – 53,6%;
b) додаткове джерело навчальної інформації – 34,8%;
c) звертаюся епізодично – 1,5%;
d) не користуюся – 0%;
e) інше – 10,1% (**рис. 1**).

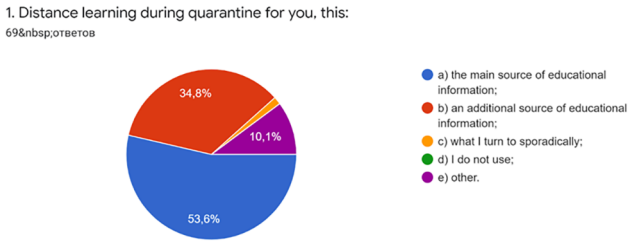

Рис. 1 – Анкетування студентів англомовної форми навчання 1 курсу Міжнародного факультету. «Дистанційне навчання для вас – це …»

Аналіз отриманих відповідей свідчить про те, що інформаційне забезпечення дистанційного навчання у більшості випадків (53,6%) є достатнім для виконання поставлених перед студентами завдань і опанування ними програмних вимог дисциплін. Це свідчить про належне забезпечення занять відповідним дидактичним наповненням, що представлене як традиційними (електронні версії посібників, практикумів, мультимедійні презентації), так і більш новітніми (навчальні відеофільми, комп'ютерні програми тощо) типами джерел. Водночас 34,8% респондентів не задовольняються наданими матеріалами і вдаються до пошуку додаткових інформаційних джерел, що може свідчити про високу самоорганізацію таких студентів, критичність їх мислення, самостійність та високу вмотивованість у здобутті знань. Помітна частка відповідей респондентів у категорії «інше» (10,1%) свідчить, що для досить значної частини опитаного студентства освітня функція дистанційного навчання значно редукована і, очевидно, зведена лише до організації віддаленого контролю знань. Врешті найменша частка відповідей «звертаюся епізодично» (1,5%), очевидно, відображає позицію саме тих студентів, що взагалі не ставляться до навчання серйозно або втратили зацікавленість до нього, не прагнуть до системності у здобутті знань та не усвідомлюють особистої відповідальності за результати власної професійної підготовки.

Отже, як свідчать дані опитування, в умовах дистанційної освіти особливо гостро постає необхідність вдосконалення форм і методів навчання у напрямку зміщення в ньому акцентів від контролюючої функції до пояснювально-ілюстративної, оптимізації обсягу навчального матеріалу за рахунок його максимальної впорядкованості та логічної структурованості (ширше використання узагальнюючих схем, таблиць тощо), забезпечення його відповідності різним рівням пізнавальних можливостей здобувачів освіти.

На питання **«Який із каналів дистанційного навчання є найбільш ефективним?»** відповіді студентів розподілилися так:

a) Viber – 8,6%;
b) Google Classroom – 40,0%;
c) Google Classroom + Zoom – 11,4%;
d) Zoom – 40,0% (**рис. 2**).

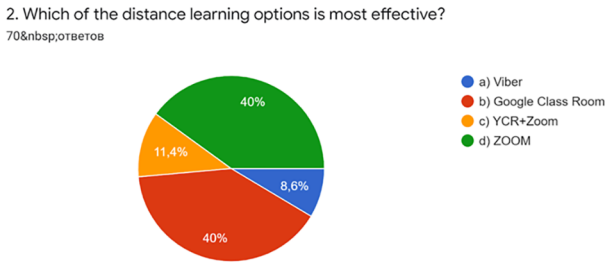

Рис. 2 – Анкетування студентів англомовної форми навчання 1 курсу Міжнародного факультету**. «Який із каналів дистанційного навчання є найбільш ефективним?»**

Як бачимо із наведеного розподілу відповідей, найбільше і в однаковій мірі затребувані серед

опитаних студентів (по 40,0%) відразу два онлайн сервіси – Google Classroom та Zoom.

Віртуальний сервіс Google Classroom є простим і зручним у користуванні, завантажується із різних пристроїв (у т.ч. й через мобільний додаток), забезпечує ефективну взаємодію викладачів і студентів, оскільки створює можливості для обміну інформацією, підтримує доступ до навчального контенту у різному форматі, дозволяє прикріплювати посилання на сторонні ресурси, формувати пакети завдань, програмувати дату і час надходження завдань та контролювати їх виконання [3].

Значною перевагою освітньої платформи Zoom є можливість двостороннього зв'язку між студентами і викладачем у режимі реального часу, що значно підвищує мотивацію студентів та позитивно впливає на процес навчання [4]. Цей сервіс також підтримує функцію чату, де можна надсилати текстові повідомлення та ділитися файлами. Корисною для студентів є опція демонстрації екрана, де викладач має змогу надати для спільного перегляду фото- або відеосупровід до пояснення навчального матеріалу. Перебуваючи на спільній конференції, студент водночас може зберігати власну автономність, вмикаючи або вимикаючи мікрофон та відеокамеру відповідно до обставин.

Обидва сервіси можуть ефективно доповнювати один одного за умови безперебійного інтернет-сполучення. Наприклад, якщо функція поточного контролю знань може бути швидко реалізована через Google Classroom (дистанційне тестування), то підсумковий контроль у формі усного екзамену найкраще проводити у Zoom-конференції. Однак таке поєднання залишається недооціненим серед респондентів (11,4%), що, очевидно, пов'язане із вищими затратами часу та технічних зусиль за такої комбінованої схеми організації навчання.

Насамкінець, найменшим попитом серед опитаних студентів (8,6%) користується Viber – програма-месенджер, що є широко розповсюдженим додатком до сучасних смартфонів. Ця програма, будучи пристосованою насамперед до функції відеодзвінків та передачі коротких повідомлень, дозволяє оперативно та із мінімумом попередніх технічних приготувань організувати експрес-комунікацію у рамках навчального процесу, але, володіючи вужчим арсеналом можливостей для обміну матеріалами, розглядається здебільшого у якості додаткового інформаційного каналу.

Питання анкети **«Основними перевагами дистанційного навчання є...»** у відповідях респондентів було розкрито так:

a) багато часу, вільного від занять – 18,6%;
b) додатковий стимул для самоосвіти – 64,3%;
c) розвиток особистої ініціативи – 10,0%;
d) регулювання власного режиму навантаження – 4,3%;
e) інше – 2,8% (**рис. 3**).

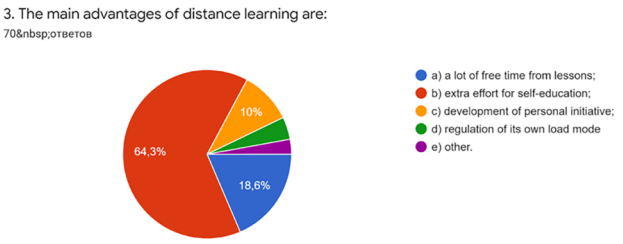

Рис. 3 – Анкетування студентів англомовної форми навчання 1 курсу Міжнародного факультету**.** «Основними перевагами дистанційного навчання є...»

Більшість опитаних респондентів (64,3%) серед переваг дистанційного навчання відзначають появу додаткового стимулу для самоосвіти. Це вимагає додаткових зусиль для отримання знань, вдосконалення самоорганізації та зростання наполегливості у досягненні результату, але водночас і підвищує цінність таких результатів, створює підґрунтя до самоосвіти упродовж життя, яка є необхідною умовою становлення висококваліфікованого спеціаліста. Помітна частка опитаних (18,6%) констатують вивільнення додаткового часу при дистанційному навчанні, яке дозволяє студентам безпосередньо планувати свою зайнятість, навчитися краще цінувати свій час та ефективно ним розпоряджатися. Відносно невелика частка опитаних (10,0%) вбачають серед переваг дистанційного навчання розвиток особистої ініціативи. Такі студенти почувають себе більш вільними у виборі форм і методів опрацювання навчального матеріалу та досягнення поставленої мети, що, безумовно, сприяє розвитку творчих здібностей та самостійності здобувачів освіти. І лише невелика частка опитаних (4,3%) визнає, що в умовах дистанційного опанування знань вони можуть безпосередньо регулювати рівень власного навчального навантаження. Очевидно, ця категорія респондентів задоволена можливістю під час дистанційного навчання обирати зручний час занять та консультацій, а також самостійно визначати час виконання завдань і способи їх представлення до перевірки.

На питання анкети: **«Недоліками дистанційного навчання є…»** думки опитаних розподілилися так:

a) недостатній особистий контакт із викладачем – 26,1%;
b) брак спілкування з одногрупниками – 8,7%;
c) надмірне навантаження студента – 34,8%;
d) недостатнє забезпечення навчального контенту з предмету – 18,8%;
e) інше – 11,6 % (**рис. 4**).

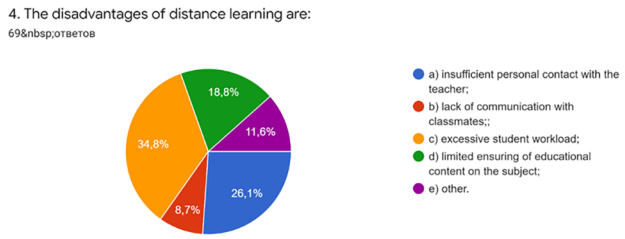

Рис. 4 – Анкетування студентів англомовної форми навчання 1 курсу Міжнародного факультету. «Недоліками дистанційного навчання є…»

Серед числа недоліків дистанційного навчання найбільша кількість опитаних іноземних студентів (34,8%) відзначили надмірність навантаження, яке типово складається за умов, коли, з одного боку, викладач прагне компенсувати можливість пояснити матеріал більшою кількістю домашніх завдань, а з іншого, – сам здобувач освіти не має достатньо розвинених навичок самостійної роботи. З останньої причини на другій позиції серед недоліків дистанційного навчання респонденти (26,1%) вказали також недостатність безпосереднього контакту із викладачем. 18,8% опитаних поскаржилися на недостатнє забезпечення навчального контенту з предмету, що може бути пов'язане з обмеженнями для демонстрації на відстані деяких специфічних для медичного вузу наочних посібників, труднощами дистанційного опрацювання спеціальних методик тощо. Відносно невелика частина опитаних (8,7%) відчувають нестачу спілкування з одногрупниками, що може свідчити про високий рівень міжособистісної комунікації іноземних студентів, особливо вихідців із однієї країни, у позанавчальний час.

Розподіл відповідей на питання **«При вивченні якого предмету у Вас виникають складнощі?»** показав (**рис. 5**), що найважчими дисциплінами для опитуваних є біохімія (близько 24% респондентів), клінічна анатомія (близько 18%), анатомія та фізіологія (приблизно по 11%). Такі дисципліни супроводжуються у студентів труднощами і за умов навчання офлайн, оскільки містять великий обсяг нового і досить складного для засвоєння матеріалу та потребують високого рівня мобілізації пізнавальних та емоційно-вольових якостей студентів. Відносно легше опитаним вдається дистанційно вивчати медичну біологію (на труднощі вказали тільки близько 6% респондентів) та гістологію (близько 4%), що може бути пояснене, з одного боку, попереднім ознайомленням із деякими теоретичними положеннями цих дисциплін у курсі середньої школи, а з іншого, – широкою доступністю якісного ілюстративного матеріалу, що є специфічним для цих дисциплін та полегшує їх засвоєння. Водночас велика частина опитаних (близько 22%) серед найважчих дисциплін вказала свій варіант, що вказує на високу роль індивідуальних особливостей студентів в успішності їх навчальної діяльності.

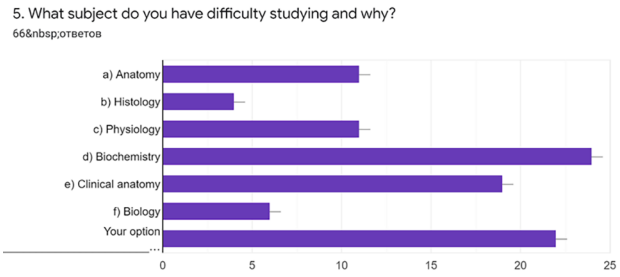

Рис. 5 – Анкетування студентів англомовної форми навчання 1 курсу Міжнародного факультету**.** «При вивченні якого предмету у Вас виникають складнощі?»

Відповіді респондентів на питання анкети **«З якими труднощами Ви стикаєтесь при дистанційному навчанні під час карантину?»** розподілилися так:

a) дотримання режиму дня – 10,3%;
b) самоорганізація – 8,8%;
c) великий обсяг завдань – 58,8%;
d) відсутність комп'ютерної техніки – 11,8%;
e) інше – 10,3% (**рис. 6**).

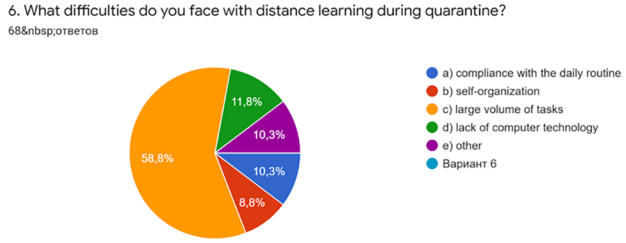

Рис. 6 – Анкетування студентів англомовної форми навчання 1 курсу Міжнародного факультету**.** «З якими труднощами Ви стикаєтесь при дистанційному навчанні під час карантину?»

Аналіз результатів опитування показує, що для більшості респондентів (58,8%) найбільшою складністю є великий обсяг завдань, всі з яких доводиться виконувати вдома за значно меншої можливості консультування з викладачем (тоді як в виконання завдань в аудиторних умовах полегшується перебуванням у колективі та можливістю запитати у викладача поради у разі ускладнення). Крім того, як зазначалося вище, викладачі схильні задавати максимальний обсяг завдань до кожної теми, тим самим перевантажуючи студентів, що було відзначене опитаними серед недоліків дистанційної освіти. Разом із тим, дещо менша частка студентів скаржиться на недостатність технічного забезпечення навчального процесу (11,8%), відчуває складність із дотриманням режиму дня (10,3%), визнає труднощі самоорганізації (8,8%).

Дійсно, в умовах дистанційного навчання проблематичною є організація онлайн занять за розкладом, у режимі реального часу, оскільки поза навчальним закладом під час перебування вдома у деяких студентів виникає підсвідоме бажання займатися дозвіллям. Тому навчання онлайн вимагає від студентів високого рівня самоорганізації та самодисципліни, що, як показує практика, властиве далеко не всім здобувачам освіти [5].

Питання анкети **«Чи достатньо Вам інформації для організації дистанційного навчання вдома?»** виявило такий розподіл думки опитаних студентів:

a) отримую інформацію вчасно – 43,3%;
b) всі завдання зрозумілі – 13,4%;
c) можу зв'язатися з викладачем – 37,3%;
d) завдання отримуємо не своєчасно – 3,0 %;
e) потребую допомоги куратора – 3,0 % (**рис. 7**).

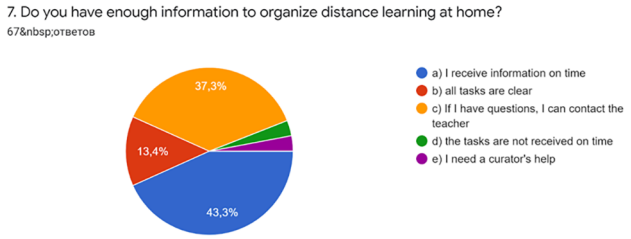

Рис. 7 – Анкетування студентів англомовної форми навчання 1 курсу Міжнародного факультету. «Чи достатньо Вам інформації для організації дистанційного навчання вдома?»

Констатація більшістю респондентів (43,3%) вчасного отримання матеріалів демонструє високу відповідальність викладачів по забезпеченню навчального контенту відповідно до розкладу занять та вимог виробничої дисципліни. Здатність зв'язатися з викладачем у разі потреби, обрана значною часткою опитаних (37,3%), засвідчує товариську позицію викладачів, їх готовність апріорі «йти назустріч» студентам, всіляко підтримувати їх зусилля до навчання у нестандартних умовах карантину. Менша кількість відповідей (13,4%) про достатню зрозумілість завдань свідчить, однак, що не всім викладачам вдається бути доступними у своїх поясненнях для більшості здобувачів освіти, частіше педагоги виявляють тенденцію орієнтуватися на сильних студентів групи, аніж на середніх або тим більше слабких. Поодинокі відповіді про несвоєчасність отримання завдань та потребу у допомозі куратора (по 3,0%) свідчать про існування незначних організаційних недоліків діючої системи, у т.ч. й суто технічного характеру (нерегулярність та недостатня швидкість інтернету, недостатність технічних засобів), в обох сторін навчального процесу.

На питання **«Чи зрозуміло подають викладачі теоретичний матеріал, який Вам треба вивчити?»** отримано такий розподіл відповідей опитаних студентів:

a) так, матеріали містять все необхідне: відео, таблиці, пояснення – 61,4%;
b) ні, пропонують лише параграф з підручника та завдання – 10,0%;
c) частково (мені потрібна допомога викладача) – 18,6%;
d) інше – 10,0 % (**рис. 8**).

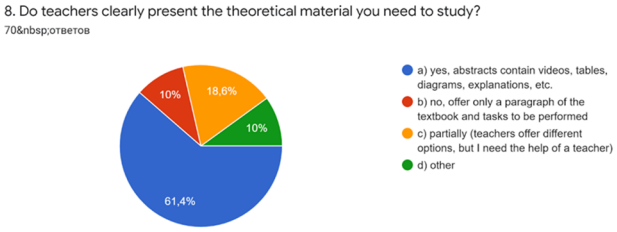

Рис. 8 – Анкетування студентів англомовної форми навчання 1 курсу Міжнародного факультету. «Чи зрозуміло подають викладачі теоретичний матеріал, який Вам треба вивчити?»

Аналіз наведених відповідей в цілому переконливо засвідчує дієвість розроблених на кафедрах методичних систем та достатню адаптованість їх до умов дистанційного навчання, що відзначили більшість опитаних іноземних студентів (61,4%). Значно менша частина (18,4%) лише частково задоволені запропонованими їм дидактичними засобами та потребують додаткового роз'яснення викладача. Ще менша частина опитаних (10,0%) вказують на незадоволення наданими їм інформаційними матеріалами з деяких дисциплін, коли розгляд теми обмежується лише параграфом із підручника та завданням до нього. Досвід показує, що дистанційна форма навчання є особливо складною для студентів початкових курсів, які потребують більшої уваги з боку викладача та максимально чітких вказівок щодо об'єму необхідних теоретичних знань із дисципліни [5], оскільки мають нижчий рівень адаптованості до освітнього середовища у порівнянні зі старшими студентами. Тому дистанційна освіта в сучасному медичному вузі особливо гостро затребує творчих і активних педагогів, здатних пластично трансформувати свою методичну систему у відповідності до різних вікових, пізнавальних, емоційно-вольових і навіть ментальних та культурних особливостей студентів із різних куточків світу.

На питання **«Яким, на вашу думку, є рівень розвитку дистанційного навчання за вашою спеціальністю?»** більшість опитаних студентів (44,3%) дало відповідь «задовільний», дещо менше (30,0%) визнало цей рівень достатнім, ще

менше (20,0%) – високим і лише 5,7% вказали на незадовільний рівень дистанційного навчання (**рис. 9**). Кількісний розподіл отриманих відповідей засвідчує необхідність удосконалення вже існуючих та постійного пошуку інноваційних форм роботи зі студентами, які б максимально відповідали не тільки більш-менш передбачуваним вимогам ринку праці, але й динамічним умовам сучасного світу та гострим викликам сьогодення.

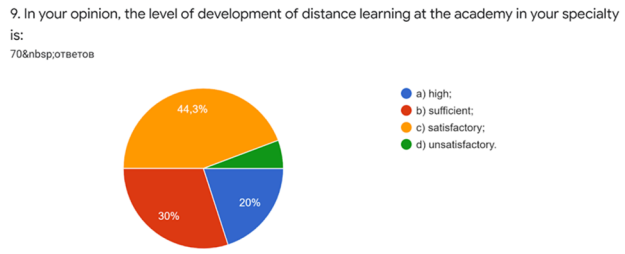

Рис. 9 – Анкетування студентів англомовної форми навчання 1 курсу Міжнародного факультету**.** «Яким, на вашу думку, є рівень розвитку дистанційного навчання за вашою спеціальністю?»

Останній пункт анкети: **«Ваші пропозиції та зауваження щодо організації, змістового наповнення і удосконалення дистанційного навчання»** мав на меті розглянути зауваження, побажання та пропозиції здобувачів освіти щодо організації дистанційного навчання в умовах карантину. Обробка отриманих відповідей дозволила виділити кілька основних тенденцій.

Значна частина відповідей студентів засвідчує, що вони в більшості усвідомлюють епідеміологічну ситуацію та необхідність навчання онлайн. З боку багатьох опитаних іноземних студентів організація дистанційного навчання в ПДМУ отримала схвальну та навіть високу оцінку, окремі студенти із вдячністю відзначали підтримку своїх викладачів та подекуди вбачали для себе нові можливості в опануванні знань. Найбільш свідома частина респондентів поклала відповідальність за труднощі дистанційного навчання на себе, вказавши основою успіху самодисципліну та серйозне ставлення до навчання.

В числі зауважень респондентів – недостатній рівень технічного забезпечення деяких кафедр інтернет-зв'язком, надмірна вимогливість окремих викладачів (мало пояснюють та багато питають) і їх зловживання незадовільними оцінками. Серед побажань багатьох студентів на адресу своїх педагогів – навчити не стільки сумі знань, скільки способам та алгоритмам організації успішного навчання (навчити вчитися). Конкретні пропозиції щодо удосконалення методики викладання дисциплін передбачали зменшення кількості та обсягу завдань (особливо для загальноосвітніх дисциплін), підвищення ролі пояснень викладача (усного у режимі відеоконференції, а також за рахунок додаткових мультимедійних та відеоматеріалів) у структурі занять. Окремі пропозиції стосувалися необхідності диференціювати дисципліни за їх важливістю у професійному становленні майбутніх лікарів на головні, де підвищені вимоги є виправданими, та другорядні, де обсяг навантаження має бути мінімальним.

Висновки

1. Більшість опитаних іноземних студентів позитивно оцінили організацію та навчально-методичне забезпечення дистанційного навчання в умовах карантину та визнали його головним джерелом навчальної інформації.
2. Найбільш затребуваними інформаційними каналами для провадження дистанційного навчання є інтернет-платформа Google Classroom та програма Zoom.
3. Серед переваг дистанційного навчання більшість студентів відзначили додатковий стимул для самоосвіти та збільшення часу, вільного від занять. Недоліками дистанційної форми навчання респонденти вважають надмірність навантаження та відсутність безпосереднього особистого контакту з викладачем.
4. Ключовими пропозиціями опитаних студентів щодо удосконалення організації дистанційного навчання є скорочення обсягу і складності завдань, підвищення ролі пояснень викладача у структурі занять, алгоритмізація навчального матеріалу та процесу навчання.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані в результаті проведених досліджень викликають широку зацікавленість і тому можуть стати підґрунтям для розробки та обґрунтування нових способів викладання дисциплін в умовах дистанційного навчання.

References

1. Beznosyuk OO, Ostapchuk SV. Aktualni problemy yakosti osvity v yevropeyskiy i svitoviy systemakh pidgotovky fakhivtsiv [Actual problems of education in European and world training systems for specialists]. V: *Natsionalnyy aviatsiynyy universytet. Materialy I Vseukr nauk-prakt konf Dystantsiyna osvita v Ukrayini: innovatsiyni, normatyvno-pravovi, pedagogichni aspekty. 2020 Jun 16; Kyiv*. Kyiv; 2020. s. 15-18. [Ukrainian]
2. Yeroshenko HA, Lysachenko OD, Klymach TM, Shevchenko KV, Grygorenko AS, Kynash OV, et al. Distanczijne navchannya v umovach karantynu – ochyma studentiv-medykiv [Distance learning in quarantine - eyes of medical students]. *Visnik problem biologiyi i mediczini*. 2021; 3 (157): 188–191. [Ukrainian]

3. Scrypnik IM, Maslova GS, Pryhodko NP, Gopko OF, Shaposhnik OA. Vykorystannya dystantsijnyh metodiv navchannya v medychniy osviti [Using remote methods training in medical education]. *Problemy bezperervnoji medychnioji osviti ta nauki*. 2020; 3(39): 29–32. [Ukrainian]
4. Perevahy ta nedoliky dystantsiinoho navchannia [Advantages and disadvantages of distance learning]. [Internet]. Available from: https://kerivnyk.info/perevahy-ta-nedoliky-dystantsijnoho-navchannya/ [Ukrainian]
5. Lisachenko OD, Yeroshenko GA, Bilash VP, Pelipenko LB, Shevchenko KV. Distanczijne navchannya na kafedrakh morfologichnogo profilyu v umovakh karantinu. Perevagi ta nedoliki [Distance learning on the departments of the morphological profile in a quarantine. Advantages and disadvantages]. *Visnik problem biologiyi i mediczini*. 2020; 3 (157): 188–191. [Ukrainian]

УДК 378.018.43.014.6-057.875-054.6

АНАЛИЗ ДИСТАНЦИОННОЙ ФОРМЫ ОБУЧЕНИЯ ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ ВО ВРЕМЯ КАРАНТИНА

Ерошенко Г. А., Клепец Е. В., Передерий Н. А., Улановская-Цыба Н. А., Ваценко А. В.

Резюме. На сегодняшний день внимание исследователей привлекают вопросы, связанные с изучением эффективности дистанционного обучения. Также продолжается дискуссия о недостатках и преимуществах методов, которые используются при онлайн обучении во время карантина.

Целью работы было проведение анонимного анкетирования студентов 1 курса англоязычной формы обучения, с целью выявления объективного отношения студентов к дистанционной форме обучения в условиях карантина и определения ее преимуществ и недостатков, с учетом предложений со стороны иностранных студентов.

Результаты. В результате проведенного исследования установлено: большинство студентов осознают серьезность эпидемиологической ситуации и необходимость обучения онлайн. Наиболее сознательная часть респондентов возложили ответственность за трудности дистанционного обучения на себя, указав основой успеха самодисциплину и серьезное отношение к учебе.

Среди преимуществ дистанционного обучения студенты отметили, что оно стало дополнительным стимулом и открыло новые возможности для самообразования, а также отметили увеличение времени, свободного от занятий. А недостатками дистанционной формы считают чрезмерную нагрузку и отсутствие личного контакта с преподавателем. Среди предложений по совершенствованию организации дистанционного обучения студенты акцентировали внимание на сокращении объема и сложности задач, увеличении объяснений преподавателя во время занятий, а также использовании алгоритмизации учебного материала и процесса обучения.

Выводы. При опросе иностранных студентов было определено, что организация дистанционного обучения в Полтавском государственном медицинском университете получила положительную оценку, отдельные студенты отмечали поддержку преподавателей и видели для себя новые возможности в освоении знаний. Большая часть респондентов возложили ответственность за трудности дистанционного обучения на себя, указав основой успеха самодисциплину и серьезное отношение к учебе.

Ключевые слова: дистанционное обучение, иностранные студенты, преподаватели, карантин, качество образования, опрос.

UDC 378.018.43.014.6-057.875-054.6

Analysis of Distance Learning for Foreign Students during Quarantine

Yeroshenko G. A., Klepets O. V., Perederii N. O., Ulanovska-Tsyba N. A., Vatsenko A. V.

Abstract. Nowadays, the attention of researchers is attracted by issues related to the study of the effectiveness of distance learning. And there is also an ongoing discussion about the disadvantages and advantages of the methods that are used in online training during quarantine.

The purpose of the study was to conduct an anonymous survey of the 1st year students of the English-language form of study, in order to identify the objective attitude of students to distance learning during quarantine and to determine its advantages and disadvantages, taking into account the proposals from foreign students.

Materials and methods. The study was carried out among the 1st year English-speaking students of the International Faculty about the online form of education, during quarantine, using the questionnaire “Distance learning during quarantine” developed by the psychologist T.M. Klimach. The questionnaire contained 10 questions that had one or more correct answers (at the request of the students). 50 students took part in the survey.

Results and discussion. As a result of the study, it was established that the majority of students are aware of the seriousness of the epidemiological situation and the need for online learning. The most conscientious part of the respondents blamed themselves for the difficulties of distance learning, pointing out self-discipline and a serious attitude to learning as the basis for success. Among the advantages of distance learning, students noted an additional incentive and new opportunities for self-education and an increase in the time free from classes. And the disadvantages of the distance form are considered excessive workload and lack of personal contact with teachers. Among the proposals for improving the organization of distance learning, students focused on reducing the volume and complexity of tasks, increasing the teacher's explanations during classes, as well as using the algorithmization of educational material and the learning process.

Conclusion. In a survey of foreign students, it was determined that the organization of distance learning at Poltava State Medical University received a positive assessment. Some students noted the support of teachers and saw new opportunities for themselves to acquire knowledge. Most respondents blamed self-discipline and a serious attitude to learning for the difficulties of distance learning.

Keywords: distance learning, foreign students, teachers, quarantine, quality of education, questionnaire.

ORCID and contributionship:
Galina A. Yeroshenko: 0000-0003-4279-85X, [C,D,F]
Olena V. Klepets: 0000-0001-6398-9459 [B,C,F]
Nina O. Perederii: 0000-0002-3856-3875 [A,B,D]
Nataliia A Ulanovska Tsyba: 0000-0002-5093-5686 [A,D,E]
Angela V. Vatsenko: 0000-0001-5989-9493 [B,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
Nina O. Perederii
Poltava, Poltava State Medical University
Medical Biology Department
23, Shevchenka St., Poltava 36000, Ukraine
tel: +380683488826, e-mail.: perederii.nina@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/jmbs06.04.166
УДК 577.112/.115:[612.354+[616.39:546.15]
Гложик І. З.

БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ ТА ОБМІНУ ЛІПІДІВ У ЩУРІВ З ОЖИРІННЯМ, ЙОДОДЕФІЦИТОМ, ТА ОЖИРІННЯМ У ПОЄДНАННІ З ЙОДОДЕФІЦИТОМ

Львівський державний університет фізичної культури ім. Івана Боберського, Україна

Мета – визначити вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів та білків, показники ліпідного спектру та рівень амінотрансфераз у щурів з ожирінням, йододефіцитом, та ожирінням у поєднанні з йододефіцитом.

Матеріал та методи. Дослідження проведено на 45 білих нелінійних щурах масою 120–180 г, яких розділили на три дослідні групи: щури з ожирінням (1-га дослідна група, n=15), тварини з йододефіцитом (2-га дослідна група), тварини з ожирінням у поєднанні з йододефіцитом (3-я дослідна група, n=15). Контрольну групу складали 15 інтактних щурів. У крові та тканині печінки щурів визначали вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків. Ліпідний спектр крові оцінювали за вмістом у сироватці крові триацилгліцеролів, загального холестеролу, ліпопротеїдів високої щільності та ліпопротеїдів низької щільності з наступним обчисленням коефіцієнта атерогенності. У крові визначали активність аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази.

Результати. Встановлено, що у тканині печінки щурів та крові дослідних груп підвищується вміст гідроперекисів ліпідів і активних продуктів, що реагують із тіобарбітуровою кислотою, що свідчить про активацію процесів ліпопероксидації. Виявлено різноплановість змін перекисного окиснення білків як у сироватці крові так і у тканині печінки тварин дослідних груп. Найбільш виражені відмінності у показниках ліпідного спектра по відношенню до контролю виявлено у тварин з ожирінням у поєднанні з йододефіцитом. У тварин цієї групи спостерігали підвищення рівня холестеролу на 65% по відношенню до контролю, вмісту триацилгліцеролів зріс на 52%, ліпопротеїди низької щільності перевищували контроль на 60%, а ліпопротеїди високої щільності знизились по відношенню до контролю на 61%. Найвища активність аспартатамінотрансферази виявлена у групі тварин з йододефіцитом, а аланінамінотрансферази – у групі тварин з ожирінням.

Висновки. У крові та тканині печінки щурів з ожирінням, йододефіцитом, та ожирінням у поєднанні з йододефіцитом збільшується вміст продуктів вільнорадикального окиснення. У крові зростає вміст холестеролу, триацилгліцеролів, ліпопротеїдів низької щільності, знижується вміст ліпопротеїдів високої щільності, зростає активність аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази. Найбільш виражені відмінності у показниках по відношенню до контролю виявлено у тварин з ожирінням у поєднанні з йододефіцитом.

Ключові слова: ожиріння, йододефіцит, перекисне окиснення ліпідів та білків.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт Івано-Франківського національного медичного університету: кафедри фізіології на тему «Метаболічні основи впливу есенціальних мікроелементів на забезпечення структурного і функціонального гомеостазу щитоподібної залози», № державної реєстрації 0111U000871.

Вступ. Відомо, що дефіцит йоду призводить до йододефіцитних станів, тривала недостатність Йоду призводить до гіпотиреозу [1, 2]. Гіпотиреоз на теперішній час є досить поширеним захворюванням і пов'язаний з тривалою, стійкою недостатністю гормонів щитоподібної залози в організмі або ж з дефіцитом їх біологічного ефекту на тканинному рівні. Дефіцит тиреоїдних гормонів викликає порушення всіх процесів обміну речовин, зниження основного обміну і теплообміну, порушення функції різних органів і систем [3, 4, 5]. Відомо що, ендокринні патології можуть бути як наслідком, так і причиною ожиріння [6, 7, 8]. Ожиріння – це хронічне захворювання, яке проявляється патологічним відкладенням жиру в організмі і надмірним підвищенням маси тіла. На сьогодні це надзвичайно поширена патологія, яка негативно впливає на функціональний стан організму, метаболізм і призводить до розвитку ряду захворювань та скорочення

тривалості життя. Ожиріння є одним з найважливіших чинників розвитку інсулінорезистентності, інгібує гліколіз, активує ліпогенез. Інтенсивний ліполіз призводить до підвищеної продукції вільних жирних кислот (ВЖК) у крові, а саме вони можуть ініціювати процес пошкодження клітинних мембран за умов розвитку оксидативного стресу. У патогенезі багатьох захворювань печінки важливу роль відіграє апоптична загибель гепатоцитів [6, 9].

Отже, за сучасними уявленнями йододефіцитні стани та ожиріння є глибинними патофізіологічними процесами, що запускають каскад патологічних реакцій і призводять до формування цілого комплексу порушень і захворювань, тому ґрунтовне вивчення фундаментальних механізмів їх виникнення та розвитку є вкрай актуальним.

Мета дослідження. Визначити вміст продуктів перекисного окиснення білків і ліпідів, показники ліпідного спектру та рівень амінотрансфераз у щурів з ожирінням, йододефіцитом, та ожирінням у поєднанні з йододефіцитом.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведено на 45 білих нелінійних щурах масою 120–180 г, яких розділили на три дослідні групи: щури з ожирінням (О) (1-га дослідна група, n=15), тварини з йододефіцитом (Йд) (2-га дослідна група), тварини з ожирінням у поєднанні з йододефіцитом (3-я дослідна група, n=15). Розвиток ожиріння та йододефіциту моделювали за допомогою спеціальної дієти. Контрольну групу складали 15 інтактних щурів.

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).

Евтаназію здійснювали шляхом декапітації під кетаміновим наркозом (100 мг/кг маси тіла). У крові та тканинах печінки визначали вміст дієнових кон'югатів (ДГ) за методом В.Б. Гаврилова, вміст гідропероксидів ліпідів визначали осадженням білків 50% розчином трихлороцтової кислоти й екстракцією ліпідів етанолом з подальшою взаємодією досліджуваних екстрактів з тіоціанатом амонію і визначали вміст ТБК-позитивних продуктів [10, 11]. Інтенсивність пероксидації білків (ПОБ) встановлювали за кількістю продуктів окиснювальної модифікації білків (ОМБ) шляхом спектрофотометрії на спектрофотометрі SPECORD M 40 (Німеччина) [12]. Ліпідний спектр крові оцінювали за вмістом у сироватці крові триацилгліцеридів, загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїнів високої (ЗХ ЛПВЩ) та низької (ЗХ ЛПНЩ) щільності з наступним обчисленням коефіцієнта атерогенності (КА). Уміст ЗХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ визначали з використанням стандартних наборів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (Дніпропетровськ, Україна) на спектрофотометрі LV/VIS ULAB (модель 108/108 UV, Китай).

Для оцінки ураження клітин печінки, проникливості мембран гепатоцитів (розвитку цитолізу) визначали вміст аспартатамінотрансферази (АсАТ, [2.6.1.1]), аланінамінотрансферази (АлАТ, [2.6.1.2]) у сироватці крові та визначали коефіцієнт Де Рітіса: співвідношення АсАТ/АлАТ. Активність ферментів визначали уніфікованим методом Райтмана–Френкеля з використанням стандартних реактивів («Філісіт-Діагностика», Дніпропетровськ, Україна).

Отримані дані опрацьовані статистично за допомогою програмного забезпечення Excel ("Microsoft", США) і Statisticav.10.1. ("Statsoft", США), методом варіаційної статистики з використанням U-критерію Манна–Уітні та критерію Стьюдента. Статистично достовірно вважали різницю при $p<0,05$.

Результати дослідження. У результаті проведених досліджень було встановлено, що у тканині печінки щурів дослідних груп підвищується вміст ГПЛ і ТБК-активних продуктів, що свідчить про активацію процесів ліпопероксидації. У групі тварин з ожирінням спостерігали збільшення вмісту ТБК-активних продуктів на 25,4%, тоді як вміст ГПЛ зростав на 15,3%. На тлі йододефіциту у печінці тварин зростає вміст ТБК-активних продуктів на 28,3%, вміст ГПЛ на 12,5% порівняно з контрольною групою. У групі тварин О+Йд вміст ТБК-активних продуктів збільшився на 29,6%, а вміст ГПЛ на 19,2%. У крові тварин з ожирінням спостерігали збільшення вмісту ТБК-активних продуктів на 28,7 %, тоді як вміст ДК зріс на 20,4%, на тлі Йд вміст ТБК-активних продуктів зріс на 32,7% порівняно з контролем, вміст ДК – на 15,8%, у тварин третьої дослідної групи кількість ТБК-активних продуктів зросла на 29,7%, а вміст ДК на 22,5%.

Характеризуючи зміни ПОБ, виявили їх різноплановість як у сироватці крові так і у тканині печінки тварин дослідних груп (**табл. 1**). У сироватці крові щурів 1-ї дослідної групи по відношенню до контролю: Е356 був вищим на 22,55% ($P<0,05$), Е 370 – на 13,11% ($P<0,05$), щодо Е430, то вірогідної різниці між дослідною групою і контролем виявлено не було, Е530 перевищував контроль на 35,71%. У тварин 2-ї дослідної групи Е356 нижчий по відношенню до контролю на 15,7% ($P<0,05$), вміст Е 370 та 26,3%, Е430 та Е 370 вірогідно не відрізнялись від показників тварин контрольної групи. У тварин 3-ї дослідної групи Е356 вищий

Таблиця 1 – Окиснювальна модифікація білків (опт. од./г білка) у сироватці крові та тканині печінки у щурів на тлі дефіциту йоду (M±m; n=15)

Група тварин	^{E}356	^{E}370	^{E}430	^{E}530
	Сироватка крові			
Контроль (інтактні тварини)	3,06 ± 0,82	3,05 ± 0,79	1,21 ±0,47	0,14 ± 0,05
Тварини з ожирінням (1-а дослідна група)	3,75 ± 0,52	3,45 ± 0,45	1,29± 0,20	0,19± 0,02
Тварини з йододефіцитом (2-а дослідна група)	2,58 ± 0,42	2,25 ± 0,45*	1,29 ± 0,11	0,14 ± 0,02
Тварини з ожирінням у поєднанні з йододефіцитом (3-я дослідна група)	3,99 ± 0,30	3,95 ± 0,26 *	1,39 ± 0,11	0,19 ± 0,02
	Печінка			
Контроль (інтактні тварини)	0,39 ± 0,1	0,43 ± 0,06	0,31± 0,08	0,05 ± 0,005*
Тварини з ожирінням (1-а дослідна група)	0,49 ± 0,09	0,59 ±0,08	0,38 ±0,09	0,08 ± 0,01
Тварини з йододефіцитом (2-а дослідна група)	0,41 ± 0,03	0,49 ± 0,02	0,39 ± 0,01	0,08 ± 0,002
Тварини з ожирінням у поєднанні з йододефіцитом (3-я дослідна група)	0,51 ± 0,06 *	0,66 ± 0,03 *	0,41 ± 0,03*	0,08 ± 0,001

порівняно з контролем на 30,39% (P<0,05), Е 370 перевищував контроль 29,51%, Е430 – на 14,9%, Е530 перевищував контроль на 35,71%. При цьому встановлено розбіжності показників окиснювальної модифікації білків (Е 356 та Е370) у сироватці між тварин 2-ї дослідної групи та 1-ї і 3-ї дослідних груп.

У тканині печінки тварин з ожирінням спостерігали збільшення Е356 на 25, 64% (P<0,05), Е370 – на 37,21%, Е430 перевищував контроль на 22,58% та Е530 вірогідно не відрізнявся від контролю. У тварин з йододефіцитом Е356 вірогідно не відрізнявся від контролю, Е370 перевищував контроль на 13,98%, Е430 перевищував контроль на 25,9%, Е530 – на 60%. У щурів з ожирінням у поєднанні з йододефіцитом Е356 зріс на 30,76% (P<0,05), Е370 – на 53,49%, Е430 перевищував контроль на 32,26%, Е530 на – 60%.

У групі тварин з ожирінням спостерігали підвищення рівня холестеролу на 60% по відношенню до контролю, вміст ТАГ зріс на 45%, ЛПНЩ перевищували контроль на 58%, а ЛПВЩ знизились по відношенню до контролю на 52% (**табл. 2**). Вміст ензимів АсАТ та АлАТ у тварин цієї дослідної групи також був вищим порівняно з контролем. Так вміст АсАТ перевищив контроль на 68%, а вміст АлАТ у тварин з ожирінням є вищим порівняно до контролю на 75 %.

У групі тварин з йододефіцитом вміст холестеролу перевищував контроль на 42%, вміст ТАГ на 48%, вміст ЛПНЩ на 54% перевищував даний показник контрольної групи, а вміст ЛПВЩ був нижчий по відношенню до контролю на 59%. Щодо активності амінотрансфераз у сироватці крові, то у тварин з йододефіцитом вона була вищою по відношенню до тварин контрольної групи на 73%, а активність АлАТ перевищувала контроль на 70%.

У тварин третьої дослідної групи виявлено підвищення рівня холестеролу на 65% по відношенню до контролю, вміст ТАГ зріс на 52%, ЛПНЩ перевищували контроль на 60%, а ЛПВЩ знизились по відношенню до контролю на 61%. Вміст ензимів АсАТ та АлАТ у тварин цієї дослідної групи також був вищим порівняно з контролем. Так вміст АсАТ перевищував контроль на 60%, а вміст АлАТ у тварин з ожирінням був вищим порівняно з контролем на 68 %.

Обговорення отриманих результатів. Ожиріння та йододефіцитні стани є одними з важливих чинників інтенсифікації процесів вільнорадикального окиснення, що спостерігається при розвитку загального неспецифічного адаптаційного синдрому – стресу, а активація ПОЛ розглядається як неспецифічна молекулярна ділянка окисного стресу [13] і може бути показником первинної метаболічної відповіді організму на різноманітні екстремальні чинники та патологічні процеси. Показники ПОЛ у крові та тканині печінки тварин з ожирінням, йододефіцитом, та ожирінням у поєднанні з йододефіцитом усіх дослідних груп перевищували відповідні показники тварин контрольної групи. За умов окисного стресу й надмірної генерації АФК розвиваються процеси неконтрольованої модифікації білків,

Таблиця 2 – Зміни окремих біохімічних показників у крові щурів при ожирінні, йододефіциті, та ожирінні у поєднанні з йододефіцитом (M±m, n=15)

Показники	Контроль	Ожиріння	Йододефіцит	Ожиріння + йододефіцит
Холестерол, ммоль/л	1,37±0,16	2,19±0,38	1,95±0,19	2,26±0,78*
Триацилгліцериди, ммоль/л	0,63±0,16	0,91±0,32	0,93±0,35	0,96±0,36*
ЛПВЩ, г/л	1,36±0,12	0,65±0,09	1,15±0,10	0,53±0,09*
ЛПНЩ, г/л	0,35±0,03	0,55±0,05*	0,54±0,04	0,56±0,06*

які спричиняють фрагментацію білків, їхню денатурацію, а також утворення первинних амінокислотних радикалів, що далі вступають у вторинну взаємодію із сусідніми амінокислотними залишками. У сироватці крові та тканині печінки тварин дослідних груп виявлено зростання вмісту продуктів окисної модифікації білків, за винятком 2-ї дослідної групи. Так, у сироватці крові тварин цієї групи виявлено деяке пригнічення ПОБ, а саме показники фракції Е356 та Е370 є дещо нижчими від контролю, а щодо фракцій Е430 та Е530, то вірогідної різниці з контролем виявлено не було. На думку дослідників, кисневозалежне окиснення білків є раннім індикатором пошкодження органів і тканин, а процеси окисної модифікації білків при всіх патологічних станах повинні перебувати під безперервним лабораторним контролем [14].

Як відомо, печінка бере активну участь у всіх етапах обміну жирів. В ній активно відбувається обмін стеринів, зокрема холестеролу. Отримані результати вказують на розвиток порушень метаболізму гепатоцитів. Виявлене збільшення вмісту ЛПНЩ у сироватці крові щурів ймовірно пов'язане зі збільшенням вмісту ТАГ. Збільшення вмісту ТАГ у крові щурів призводить не тільки до збільшення вмісту ЛПНЩ, а й до зниження вмісту ЛПВЩ.

Підвищення активності в плазмі крові таких ензимів, як АлАТ та АсАТ свідчить про порушення цілісності гепатоцитів і є надійним індикатором гострих уражень печінки [15]. Найбільш істотними були відмінності даних показників між 2-ю дослідною групою і контролем.

Висновки. У крові та тканині печінки щурів з ожирінням, йододефіцитом, та ожирінням у поєднанні з йододефіцитом збільшується вміст продуктів ПОЛ та ОМБ. У крові зростає вміст холестеролу, триацилгліцеролів, ЛПНЩ, та знижується вміст ЛПВЩ. Зростає активність аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази. Найбільш виражені відмінності у показниках по відношенню до контролю виявлено у тварин з ожирінням у поєднанні з йододефіцитом.

Перспективою подальших досліджень є дослідження особливостей біохімічних механізмів розвитку даних патологій з метою забезпечення можливостей комплексної корекції метаболічних зрушень.

References

1. Marushchak MI, Antonyshyn IV, Habor HH, Bryzhyskyi AV. Vplyv dysbalansu mikroelementiv na rehulyatsiyu apoptozu v shchuriv z alimentarnym ozhyrinnyam [Influence of microelements imbalance on regulation of apoptosis in amphibians with alimentary obesity]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2015; 3: 97-100. [Ukrainian]
2. Chung HR. Iodine and thyroid function. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014 Mar; 19(1): 8-12. PMID: 24926457. PMCID: PMC4049553. doi: 10.6065/apem.2014.19.1.8
3. Kaliaperumal R, William E, Selvam T, Krishnan SM. Relationship between lipoprotein(a) and thyroid hormones in hypothyroid patients. *J Clin Diagn Res.* 2014 Feb; 8(2): 37-9. PMID: 24701476. PMCID: PMC3972592. doi: 10.7860/JCDR/2014/7817.4001
4. Desai J, Vachhani UN, Modi G, Chauhan K. A study of correlation of serum lipid profile in patients with hypothyroidism. *Int J Med Sci Public Health*. 2015; 8: 1108–1112. doi: 10.5455/ijmsph.2015.18032015234
5. Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. Open Cardiovasc Med J. 2011; 5: 76-84. PMID: 21660244. PMCID: PMC3109527. doi: 10.2174/1874192401105010076
6. Longhi S, Radetti G. Thyroid function and obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013; 5 Suppl 1(Suppl 1): 40-4. PMID: 23149391. PMCID: PMC3608008. doi: 10.4274/jcrpe.856
7. Chin KY, Ima-Nirwana S, Mohamed IN, Aminuddin A, Johari MH, Ngah WZ. The relationships between thyroid hormones and thyroid-stimulating hormone with lipid profile in euthyroid men. Int J Med Sci. 2014 Feb 13; 11(4): 349-55. PMID: 24578612. PMCID: PMC3936029. doi: 10.7150/ijms.7104
8. Sahan NT, Popadynets OH, Dubyna NM. Vplyv yododefitsytu i hipotyreozu na rizni orhany: teoretychnyi i klinichnyi aspekty [Influence of iodine deficiency and hypothyroidism to various organs: theoretical and clinical aspects]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny.* 2016; 2(2): 296-300. [Ukrainian]
9. Nechyporuk VM, Korda MM. Metabolizm pry hipo- ta hipertyreozi [Metabolism with hypo and hyperthyroidism]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2015; 3: 4–7. [Ukrainian]
10. Korobeynikova EN. Modifikatsiya metoda opredeleniya produktov perekisnogo okisleniya lipidov v reaktsii s tiobarbiturovoy kislotoy [A modification of lipid peroxidation products assessment in the reaction with thiobarbituric acid]. *Lab Delo*. 1989; 7: 8-10. [Russian]
11. Patent 1084681 Republic of Belarus, MPK G01N 33/48. Sposob opredeleniya soderzhaniya gidroperekisey lipidov v biologicheskikh tkanyakh [Method of determination of lipid hydroperoxides in biological tissues] / Mironchik VV. (Republic of Belarus); zayavnik i vlasnik patentu Belorusskiy NII cardiologii (Republic of Belarus). № 3468369/28-13; zayavl 08.07.82 ; opubl 07.04.84. Byul № 13. [Russian]
12. Dubinina EE, Morozova MG, Leonova NV. Okislitelnaya modifikatsiya belkov plazmy krovi bolnykh psikhicheskimi rasstroystvami (depressiya, depersonalizatsiya) [Oxidative modification of blood plasma proteins of

patients with mental disorders (depression, depersonalization)]. *Voprosy meditsinskoy khimii*. 2000; 4: 54–8. [Russian]
13. Kravchenko VI. Medychni problemy yododefitsytu ta protydiya yodozalezhnym zakhvoryuvannyam [Medical problems of iodine deficiency and counteracting iodine-dependent disease]. *Endokrynolohiya*. 2014; 19(4): 312. [Ukrainian]
14. Kupchak NH, Pokotylo OS, Pokotylo OO. Doslidzhennya vplyvu yodu na vmist okremykh klasiv lipidiv u krovi shchuriv z eksperymentalnym ozhyrinnyam [Investigation of the influence of iodine on the content of individual classes of lipids in blood of rats with experimental obesity]. *Naukovi zapysky TNPU im V Hnatyuka. Seriya Biolohiya*. 2017; 2017: 265-9. [Ukrainian]
15. Kopylchuk HP, Voloshchuk OM, Balandyuk OV. Biokhimichni markery funktsionalnoho stanu pechinky shchuriv iz toksychnym hepatytom za umov vvedennya tsytratu hermaniyu [Biochemical markers of the functional state of the liver rats with toxic hepatitis in the administration of germanium citrate]. *Biolohiya tvaryn*. 2017; 19(1) :59-3. [Ukrainian]

УДК 577.112/.115:[612.354+[616.39:546.15]

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И ОБМЕНА ЛИПИДОВ У КРЫС С ОЖИРЕНИЕМ, ЙОДОДЕФИЦИТОМ, И ОЖИРЕНИЕМ В СОЧЕТАНИИ С ЙОДОДЕФИЦИТОМ

Гложик И. З.

Резюме. *Цель* – определить содержание продуктов перекисного окисления липидов и белков, показатели липидного спектра и уровень аминотрансфераз у крыс с ожирением, йододефицитом, и ожирением в сочетании с йододефицитом.

Материалы и методы. Исследование проведено на 45 белых нелинейных крысах весом 120-180 г, которые были разделены на три группы: крысы с ожирением (1-я опытная группа, n = 15), животные с йододефицитом (2-я опытная группа), животные с ожирением в сочетании с йододефицитом (3-я опытная группа, n = 15). Контрольную группу составили 15 интактных крыс. В крови и ткани печени крыс определяли содержание продуктов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков. Липидный спектр крови оценивали по содержанию в сыворотке крови триацилглицеролов, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности и липопротеидов низкой плотности с последующим вычислением коэффициента атерогенности. В крови определяли активность аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы.

Результаты. Установлено, что в ткани печени крыс и крови подопытных групп повышается содержание гидроперекисей липидов и активных продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, что свидетельствует об активации процессов липопероксидации. Выявлена разноплановость изменений перекисного окисления белков как в сыворотке крови, так и в ткани печени животных подопытных групп. Наиболее выраженные различия в показателях липидного спектра по отношению к контролю выявлены у животных с ожирением в сочетании с йододефицитом. У животных этой группы наблюдалось повышение уровня холестерина на 65% по отношению к контролю, содержание триацилглицеролов возросло на 52%, липопротеиды низкой плотности превышали контроль на 60%, а липопротеиды высокой плотности снизились по отношению к контролю на 61%. Самая высокая активность аспартатаминотрансферазы обнаружена в группе животных с йододефицитом, а аланинаминотрансферазы - в группе животных с ожирением.

Выводы. В крови и ткани печени крыс с ожирением, йододефицитом, и ожирением в сочетании с йододефицитом увеличивается содержание продуктов свободнорадикального окисления. В крови увеличивается содержание холестерина, триацилглицеролов, липопротеидов низкой плотности, снижается содержание липопротеидов высокой плотности, возрастает активность аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы. Наиболее выраженные различия в показателях по отношению к контролю выявлено у животных с ожирением в сочетании с йододефицитом.

Ключевые слова: ожирение, йододефицит, перекисное окисление липидов и белков.

UDC 577.112/.115:[612.354+[616.39:546.15]

Biochemical Markers of Free Radical Oxidation and Lipid Exchange in Rats with Obesity, Iodine Defficiency and Obesity in Combination with Iodine Defficiency

Hlozhyk I. Z.

Abstract. *The purpose of the study* was the content of lipid and protein peroxidation products, lipid spectrum parameters and the level of aminotransferases in obese, iodine deficient and obese rats in combination with iodine deficiency.

Materials and methods. The study was performed on 45 white nonlinear rats weighing 120-180 g, which were divided into three experimental groups: obese rats (1st experimental group, n = 15), iodine-deficient animals (2nd experimental group), obese animals in combined with iodine deficiency (3rd experimental group, n = 15). The control group consisted of 15 intact rats. The content of products of lipid peroxidation and oxidative modification of proteins was determined in the blood and liver tissue of rats. Blood lipid spectrum was assessed by serum levels of triacylglycerols, total cholesterol, high-density lipoproteins and low-density lipoproteins, followed by calculation of the atherogenic factor. The activity of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase was determined in the blood.

Results and discussion. It was found that in the liver tissue of rats and blood of experimental groups the content of lipid hydroperoxides and active products that react with thiobarbituric acid increases, which indicates the activation of lipoperoxidation processes. A variety of changes in protein peroxidation in both blood serum and liver tissue of animals of experimental groups was revealed. Regarding the lipid spectrum, the most pronounced differences in the indicators in relation to the control were found in obese animals in combination with iodine deficiency. In this group of animals, cholesterol was increased by 65% in reference to control, triacylglycerol content increased by 52%, low-density lipoprotein exceeded control by 60%, and high-density lipoprotein decreased by 61% in reference to control. The highest activity of aspartate aminotransferase was found in the group of animals with iodine deficiency, and alanine aminotransferase – in the group of obese animals.

Conclusion. In the blood and liver tissue of rats with obesity, iodine deficiency and obesity in combination with iodine deficiency increases the content of products of free radical oxidation. The content of cholesterol, triacylglycerols, low-density lipoproteins increases in the blood, the content of high-density lipoproteins decreases, the activity of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase increases. The most pronounced differences in the indicators in reference to the control were found in obese animals in combination with iodine deficiency.

Keywords: obesity, iodine deficiency, lipid and protein peroxidation.

ORCID and contributionship:
Iryna Z. Hlozhyk:0000-0002-5467-9229 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
Iryna Z. Hlozhyk
Lviv State University of Physical Culture named after Ivan Bobersky
Department of biochemistry and hygiene
11, Kostiushka Str., Lviv 79000, Ukraine
tel: +380677565516, e-mail: glozyk.ira@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/jmbs06.04.172
УДК 616.432-092.9:613.63
Гринцова Н. Б., Романюк А. М.

ДОВГОТРИВАЛИЙ ВПЛИВ ЗАБРУДНЮВАЧІВ ВОДНОГО СЕРЕДОВИЩА (ВАЖКИХ МЕТАЛІВ) НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГІПОФІЗА СТАТЕВОЗРІЛИХ ЩУРІВ

Сумський державний університет, Медичний інститут, Україна

В окремих північних регіонах України відмічається підвищене накопичення в ґрунті та питній воді солей важких металів, що негативно впливають на здоров'я населення та стають фактором ризику розвитку багатьох захворювань. Роль гіпофіза у регуляції функціональних порушень гормонального гомеостазу при різних патологічних станах надзвичайно важлива.

Метою роботи стало вивчення морфологічних, морфометричних та біохімічних перебудов структурних компонентів аденогіпофіза статевозрілих щурів-самців в умовах довготривалого впливу солей важких металів.

Матеріал та методи. Експеримент проведений на 24 білих статевозрілих щурах-самцях, що були розподілені на 1 контрольну та 1 експериментальну групу. Експериментальну групу склали щури, які на протязі 90 діб вживали звичайну питну воду, насичену комбінацією солей важких металів: цинку ($ZnSO4 \cdot 7H2O$) – 5 мг/л, міді ($CuSO4 \cdot 5H2O$) – 1 мг/л, заліза ($FeSO4$) – 10 мг/л, марганцю ($MnSO4 \cdot 5H2O$) – 0,1 мг/л, свинцю ($Pb(NO3)2$) – 0,1 мг/л та хрому ($K2Cr2O7$) – 0,1 мг/л.

Результати. Довгостроковий вплив на організм піддослідних тварин солей важких металів викликав виразні компенсаторно-адаптивні перебудови у гіпофізі піддослідних тварин гіпоксичного характеру, що супроводжувалися повнокров'ям венозного русла, погіршенням стану реологічних властивостей крові, збільшенням площі сполучнотканинного компонента залози, порушенням гістоархітектоніки епітеліальних трабекул, набряковими процесами у паренхімі, збільшенням лінійних показників гіпофіза, морфометричних показників клітин та показників їх оптичної щільності. Спостерігалося збільшення кількості хромофобів та зменшення кількості хромофільних ацидофілів та базофілів у порівнянні з показниками контрольних тварин.

Висновки. Морфометричні та біохімічні показники структурних компонентів передньої частки аденогіпофіза при 90-ти добовому впливі солей важких металів вказують на значне напруження адаптивних процесів зі сторони аденогіпофіза у відповідь на дію стресорного фактору (солей важких металів).

Ключові слова: гіпофіз, хромофіли, гіпоксія, солі важких металів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до плану наукових досліджень медичного інституту Сумського державного університету, і є складовою частиною науково-дослідної теми кафедри морфології «Морфофункціональні аспекти порушення гомеостазу організму», № державної реєстрації 0118U006611.

Вступ Гомеостаз забезпечує необхідні умови для життя окремих клітин і всього організму. У формуванні регуляції механізму компенсації на різні екстремальні фактори, що впливають на організм, ендокринній системі відводиться одна із провідних ролей. Адекватність, характер пристосувальних змін організму залежить від змін гормональної секреції, що забезпечують гомеостаз організму [1, 2, 3]. Тривалий і багаторазовий стрес може стати основою стрес-індукованого розвитку патології [4, 5]. Роль гіпофіза у регуляції функціональних порушень гормонального гомеостазу при різних патологічних станах надзвичайно важлива. Суттєве місце серед екзогенних чинників займають солі важких металів, які є особливо небезпечними з погляду на їх токсичність і розповсюдженість, як на території України, так і інших країн світу [6]. В окремих північних регіонах України відмічається підвищене накопичення в ґрунті та питній воді солей важких металів, що негативно впливають на здоров'я населення та стають фактором ризику розвитку багатьох захворювань [7]. Важкі метали призводять до розладу антиоксидантного захисту та викликають посилення вільнорадикального окислення (ВРО). Це супроводжується зміною конформації ліпідів біомембран, підвищенню їхньої лабільності й проникності, розбалансуванню ферментних систем мембран. Продукти ВРО ушкоджують білки, тіолові сполуки, нуклеотидфосфати, змінюють ступінь гліколізу, ушкоджують ядерну ДНК [8]. На сьогоднішній час вивчено вплив на гіпофіз різноманітних екзо- та ендогенних чинників: ВІЛ-інфекції [9], гіпоосмолярної гіпергідрії [10], гіпотермії [11], свинцевої інтоксикації [12], опікової травми [13], іммобілізаційного стресу [14] та інше. Але,

вивченню впливу на гіпофіз статевозрілих щурів суміші солей важких металів присвячені поодинокі роботи. Актуальність проблеми спонукало авторів до вивчення цієї важливої проблеми екологічної морфології.

Метою дослідження стало вивчення перебудов структурних компонентів аденогіпофіза та зміни секреції АКТГ у статевозрілих щурів-самців в умовах довготривалого впливу солей важких металів – цинку, міді, заліза, марганцю, свинцю та хрому.

Матеріал та методи дослідження. Експеримент проведений на 24 білих статевозрілих щурах-самцях масою 250-300г, віком 7-8 місяців, що були розподілені на 2 групи (контрольну та експериментальну). Щури обох груп утримувалися у звичайних умовах віварію, на стандартному питному та харчовому раціоні. Експериментальну групу склали щури, які на протязі 90 діб вживали звичайну питну воду, насичену комбінацією солей важких металів: цинку ($ZnSO4 \cdot 7H2O$) – 5 мг/л, міді ($CuSO4 \cdot 5H2O$) – 1 мг/л, заліза ($FeSO4$) – 10 мг/л, марганцю ($MnSO4 \cdot 5H2O$) – 0,1 мг/л, свинцю ($Pb(NO3)2$) – 0,1 мг/л та хрому ($K2Cr2O7$) – 0,1 мг/л. Групи піддослідних тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом на 90-ту добу від початку досліду. З черепної коробки щурів вилучали гіпофіз згідно розробленої авторами оригінальної методики [15].

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).

Для вивчення морфологічних, морфометричних та біохімічних перебудов у аденогіпофізі застосовували загальноприйняті методики мікроанатомічного (гістологічного) методу дослідження. Зрізи фарбували гематоксилін-еозином та за Масоном-Голднером. Загальний морфологічний та морфометричний аналіз проводили за допомогою світлооптичного мікроскопа «Zeiss Primo Star», з об'єктивами х10, х20, х40, бінокулярами 7, 10. Фотодокументування отриманих результатів проводили цифровою відеокамерою «Axiocam ERC 5S Zeiss». Функціональний стан гіпофіза оцінювали шляхом визначення у сироватці периферійної крові тварин (методом ІФА та автоматичного імунохемолюмінесцентного аналізу) адренокортикотропного гормону АКТГ(пг/мл). Рівень гормону визначався за допомогою реагентів фірми Siemens (серія 0252) на автоматичному імунохемолюмінесцентному аналізаторі Immulite 1000 Siemens Healtheare Global. Забір крові у щурів проводили шляхом пункції хвостової вени безпосередньо перед декапітацією, в ранковий час, з 6 до 8 години. Кров забирали в пробірки, центрифугували 20 хв. при +4 °С (1000 g), після чого здійснювали відбір сироватки. Всі зразки були проаналізовані в двох повторах.

Статистична обробка даних здійснювалася у пакеті програм "Statistica 8.0", з використанням критерію Стьюдента-Фішера. Значущими вважали відмінності при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження. Довгостроковий вплив на організм піддослідних тварин солей важких металів викликав виразні морфофункціональні перебудови у гіпофізі піддослідних тварин. У мікроскопічних препаратах органу виявлялися порушення зі сторони судинного русла у вигляді венозного повнокров'я помірного ступеня виразності та порушення реологічних властивостей крові (**рис. 1**). У судинах візуалізувався стаз, сладжі еритроцитів та збільшення проникності судинної стінки з просяканням плазми та клітин крові у поза судинний простір, з формуванням плазморагій та діапедезних крововиливів. Декотрі судини мали ефект запустівання. Навколо незначної кількості судин виявлявся периваскулярний набряк (**рис. 1**).

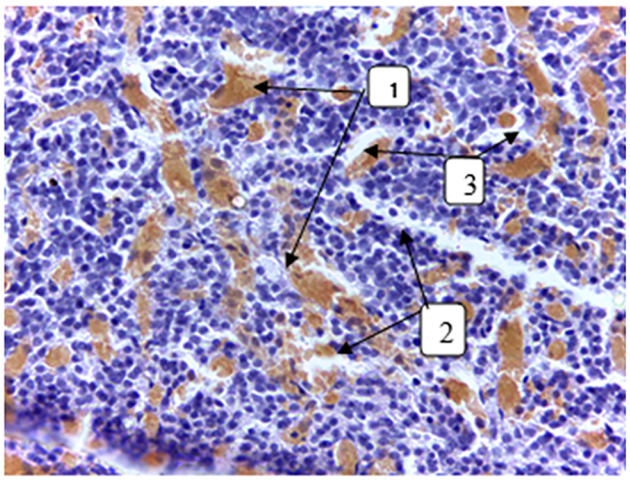

Рис. 1 – Морфологічні перебудови структурних компонентів аденогіпофіза за умови 90-ти добового впливу солей важких металів: 1-венозне повнокров'я; 2- набряк сполучнотканинних трабекул; 3-периваскулярний набряк. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. ×400

Площа просвіту судин збільшувалася на 23% ($P<0,05$, $t=2,72$) відносно показників контрольних тварин, що можливо віднести до компенсаторно-адаптивних процесів у органі у відповідь на дію солей важких металів (**табл. 1**).

Збільшувалася площа сполучнотканинного стромального компонента залози. Помітно збільшувалася площа міжтрабекулярних просторів у

Таблиця 1 – Результати морфометричного дослідження аденогіпофіза статевозрілих щурів за умови 90-ти добового впливу солей важких металів (X±Sx)

Показник	Групи лабораторних тварин	
	щури контрольної групи, n=6	щури експериментальної групи, n=6
Великий діаметр тіл аденоцитів, мкм	3,11±0,2	5,24±0,09***
Малий діаметр тіл аденоцитів, мкм	2,48±0,09	2,71±0,05*
Площа перетину тіл аденоцитів, мкм^2	67,66±3,27	105,81±10,13**
Великий діаметр ядер аденоцитів, мкм	1,76 ±0,03	3,06±0,06***
Малий діаметр ядер аденоцитів, мкм	1,54±0,05	1,8 ±0,03**
Площа перетину ядер аденоцитів, мкм^2	29,99±3,32	45,23±5,69*
Площа цитоплазми аденоцитів, мкм^2	37,67±0,18	60,58±0,49***
Ядерно-цитоплазматичне співвідношення	1:1,25	1:1,34
Оптична щільність ядра, у.о.	93,02±0,75	109,32±5,37*
Оптична щільність цитоплазми, у.о.	93,0±2,25	125,57±4,54***
Середній діаметр каріона (СДК)	1,65±0,84	2,35 ± 0,41
Площа судин, мкм^2	117,21±1,47	144,33±9,86*
Хромофобні клітини	58,5±2,07	64,32±0,17*
Хромофільні ацидофіли	34,5 ±1,93	31,1±0,49
Хромофільні базофіли	7,3±0,53	4,58±0,91*

Примітки: різниця між показниками контролю і експерименту: * p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p≤0,001

аденогіпофізі (з особливою виразністю на периферійних ділянках залози), що супроводжувалося збільшенням дифузного набряку строми (забарвлення трихромом за Масоном – Голднером) (**рис. 2**) та набряковими процесами у паренхімі залози. Міжтрабекулярні простори були різко розширені. При цьому, товщина капсули гіпофіза була більша за показники контрольних тварин на 85% (P<0,001, t=9,96) (**табл. 2**).

Значний набряк сполучнотканинних трабекул та судинне повнокров'я призводило до дискомплексації епітеліальних трабекул, порушення їх гістоархітектоніки. Адвентиційна оболонка декотрих крупних периферійних судин мала початкові ознаки колагенізації. Ендотеліоцити мали ознаки значного набряку, їх гіперхромні та гіпертрофовані ядра різко випинались у просвіт повнокровних судин.

Спостерігалося збільшення лінійних показників гіпофіза. Так, довжина та ширина гіпофіза збільшувалися, відповідно, у 2,13 разів (P<0,001, t=5,23) та у 1,8 разів (P >0,05) у порівнянні з показниками контрольних тварин (**табл. 2**). Токсична дія солей важких металів негативно впливала на клітинний склад аденогіпофіза та секреторну активність гландулоцитів. Так, із збільшенням строків експерименту у складі епітеліальних трабекул експериментальних тварин спостерігалося збільшення кількості хромофобів та зменшення кількості хромофільних ацидофілів та базофілів у порівнянні з показниками контрольних тварин. Згідно забарвлення трихромом за Масоном – Голднером суттєво погіршувався стан секреторної активності хромофілів, що виявлялося у зменшенні інтенсивності фарбування клітин у дистальній частці аденогіпофіза, превалювання процесів виведення гормонів над процесами їх синтезу. Так, кількість базофілів

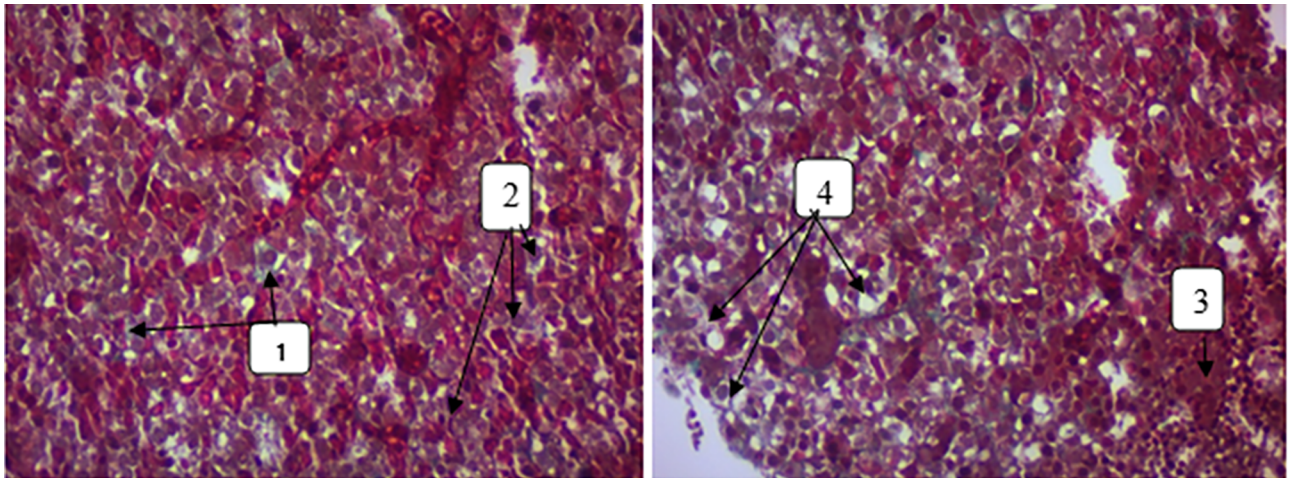

Рис. 2 – Клітинний склад аденогіпофіза експериментальних щурів за умови 90-ти добового впливу солей важких металів:

1-хромофільні базофіли; 2-хромофоби; 3-ацидофіли; 4-аденоцити з вакуолізованою цитоплазмою. Забарвлення: за Масоном-Голднером. Зб. ×400

Таблиця 2 – Результати органометрії гіпофіза експериментальних тварин за умови 90-ти добового впливу солей важких металів (X±Sx)

Показник	Серії	
	щури контрольної групи, n=6	щури експериментальної групи, n=6
Довжина гіпофіза, мм	3,29±0,18	7,02±0,69***
Ширина гіпофіза (середні показники), мм	1,75±0,25	3,15±0,67
Товщина капсули, мкм	1,57±0,09	2,91±0,10***

Примітки: різниця між показниками контролю і експерименту: * ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p≤0,001

зменшувалася на 37,2% (P<0,05, t=2,58), а ацидофілів на 9,8% (P>0,05) у порівнянні з показниками контрольних тварин. Кількість хромофобів була більшою на 9,9% (P<0,05, t=2,8) у порівнянні з показниками контрольних тварин (**табл. 1**). На декотрих периферійних ділянках залози виявлялися групи аденоцитів з ознаками вакуолізації цитоплазми, що розташовувалися у групах значних розмірів (**рис. 2**).

Морфологія клітин аденогіпофіза зазнавала перебудов. У паренхімі залози переважали світлі аденоцити зі збільшеними у розмірах ядрами, що підтверджувалося їх морфометричними показниками та показниками їх оптичної щільності. Лінійні показники ядер аденоцитів збільшувалися відносно показників контрольних тварин. Так, на 74% (P<0,001, t=19,38) збільшувався показник великого діаметра ядер клітин, а на 17% (P<0,01, t=4,46) – показник їх малого діаметра стосовно показників контрольних тварин. Лінійні показники тіл аденоцитів збільшувалися відносно показників контрольних тварин. Так, на 68,5% (P<0,001, t=9,71) збільшувався показник великого діаметра тіл клітин, а на 9,3% (P<0,05, t=2,23) - показник їх малого діаметра стосовно показників контрольних тварин. Показники площі перетину тіл, цитоплазми та ядер аденоцитів збільшувалися, відповідно, на 56,4% (P<0,01, t=3,58), 61% (P<0,001, t=43,89) та 51% (P<0,05, t=2,31) відносно показників контрольних тварин. Середній діаметр каріона збільшувався відносно показників контрольних тварин на 42,4% (P>0,05). Загальні показники ядерно-цитоплазматичного співвідношення у клітинах складали 1:1,34, та збільшувалися стосовно показників контрольних тварин. Оптична щільність ядер та цитоплазми аденоцитів збільшувалися, відповідно, на 17,5% (P<0,05, t=3,0) та 39,5% (P<0,001, t=6,43) у порівнянні з показниками контрольних тварин (**табл. 1**). Навколо частини гландулоцитів візуалізувався перицелюлярний набряк. І надалі поглиблювалися морфологічні перебудови зі сторони ядерного апарату гландулоцитів, що характеризувалися поліморфністю. У клітинах переважали ядра з просвітленою каріоплазмою, маргінацією хроматина. Спостерігалося динамічне наростання мілкодисперсної конденсації хроматину, що виявлялося у формуванні у ядрі мілких брилок хроматину, що дифузно розміщувалися у каріоплазмі. Частина ядер мала гомогенну, гіперхромну хроматинову сітку, частина ядер мала початкові етапи пікнотичних перебудов. І надалі, значно зменшувалася кількість аденоцитів, у ядрах котрих контурувалися ядерця. Аналізуючи подальші функціональні перебудови зі сторони гіпофізарної системи піддослідних тварин на 90-ту добу досліду та участь гормонів у реалізації адаптивної відповіді ендокринної системи щурів що до хронічного впливу комбінації солей важких металів, можливо констатувати наступне: у експериментальних тварин збільшувався рівень секреції АКТГ аденогіпофізом (144,0 ± 0,36 пг/мл) у 2,3 рази (p<0,001, t = 172,0721) відносно показників контрольних тварин (335,0 ±1,05 пг/мл).

Обговорення отриманих результатів Довготривале надходження до організму піддослідних тварин з питною водою солей важких металів викликало розвиток стрес-реакції, що виявлялося у структурно-функціональних перебудовах в аденогіпофізі. Компенсаторно-адаптивні процеси у гіпофізі піддослідних тварин мали гіпоксичний характер [16]. Морфологічні зміни в органі супроводжувалися набряком, повнокров'ям венозного русла, погіршенням стану реологічних властивостей крові. Гіпоксичні явища, що супроводжували розлади у судинному руслі, викликали збільшення проліферативної активності фібробластів строми та продукцію ними волокнистого сполучнотканинного компоненту [17]. У результаті цього потовщувалася капсула, адвентиційна оболонка крупних судин зазнавала процесів надлишкової колагенізації, збільшувалася площа сполучнотканинного стромального компонента залози, що викликало, в свою чергу, порушення гістоархітектоніки епітеліальних трабекул. Це суттєво порушувало трофіку аденоцитів та процеси виведення гормонів у судинне русло. У результаті виразного набряку та повнокров'я виявлялася гіпертрофія органу, що корелює з дослідженнями інших авторів [18]. Токсична дія солей важких металів негативно вплинула і на клітинний склад аденогіпофіза: спостерігалося збільшення кількості хромофобів та зменшення кількості хромофільних ацидофілів та базофілів у порівнянні з показниками контрольних тварин. При цьому зменшувалась інтенсивність фарбування клітин у дистальній частці аденогіпофіза, процеси

виведення гормонів превалювали над процесами їх синтезу. Збільшення лінійних показників, площі ядер та цитоплазми аденоцитів, на нашу думку, можливо віднести як за рахунок їх компенсаторної гіпертрофії, так і за рахунок набрякових процесів у залозі, що викликані поглибленням гіпоксичних явищ та порушенням відтоку крові від органу у результаті венозного повнокров'я.

Ряд авторів [19] описують у своїх дослідженнях таку морфологічну картину як «аварійну секрецію тропних гормонів в умовах впливу ушкоджуючого чинника». Стан хроматинової сітки ядер аденоцитів (маргінація хроматину, мілкодисперсна конденсація), пікнотичні перебудови та зменшення кількості ядер з ядерцями, безперечно вказують на послаблення синтетичної активності аденоцитів при довготривалому впливі солей важких металів та початкові етапи апоптичних перебудов у клітинах [20].

Морфометричні та біохімічні показники структурних компонентів передньої частки аденогіпофіза при 90-ти добовому впливі солей важких металів, безумовно, вказують на значне напруження адаптивних процесів зі сторони аденогіпофіза у відповідь на дію стресорного фактору (солей важких металів).

Висновки. Основним патогенетичним фактором розвитку морфофункціональних перебудов у клітинах аденогіпофіза є дистрофічні перебудови зі сторони судинного (венозного) русла, а саме венозне повнокров'я, що призводить до гіпоксичних явищ у органі. Ці зміни характеризуються фазністю протікання загального адаптаційного синдрому. Надходження до організму експериментальних щурів протягом 90 діб солей важких металів викликало розвиток стрес-реакції, що відповідає стадії підвищеної резистентності загального адаптаційного синдрому.

Перспективи подальших досліджень базуються на проведенні імуногістохімічних досліджень на препаратах аденогіпофіза експериментальних тварин різних термінів впливу солей важких металів та за умов вживання препарату-коректора.

References

1. Fomina KA, Sikora VV, Stryga AS, Stupin VA. Organometricheskie pokazateli shchitovidnoy zhelezy posle dvuhmesyachnogo vozdeystviya tiotriazolina [Organometric parameters of the thyroid gland after two months exposure to thiotriazoline]. *Ukrayinskyi morfolohichnyi almanakh*. 2010; 8(9): 108-109. [Russian]
2. Rehman K, Fatima F, Waheed I, Akash MSH. Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences. *J Cell Biochem*. 2018; 119(1): 157–184. doi: 10.1002/jcb.26234
3. Yan X, Liu M, Zhong J, Guo J, Wu W. How Human Activities Affect Heavy Metal Contamination of Soil and Sediment in a Long-Term Reclaimed Area of the Liaohe River Delta, North China. *Sustainability.* 2018; 10(2): 338. doi: 10.3390/su10020338
4. Kubasov RV. Gormonalnye izmeneniya v otvet na `ekstremalnyie faktory vneshney sredy [Hormonal changes in response to extreme environmental factors]. *Vestnik RAMN*. 2014; 9-10: 102-109. [Russian]
5. Larzelere M.M, Jones G.N. Stress and health. Prim Care. 2008; 35 (4): 839–856. doi: 10.1016/j.pop.2008.07.011
6. Romanyuk AM, Hryntsova NB, Karpenko LI, Kiptenko LI, Ustyansky OO, Dunaeva MM. The long-term effect of the complex of heavy metal salts on the morpho functional changes in the structural components of the intermediate lobe of the mature rat's pituitary gland-the female. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019; 2: 98–103. doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.14
7. *Dopovid pro stan navkolishnogo prirodnogo seredovishcha v Sumskiy oblasti u 2000 rotsi* [Report on the state of the environment in Sumy region in 2000]. Sumi: Vidavnitstvo "Dzherelo"; 2001. 178 s. [Ukrainian]
8. Tsudzevich BO, Kalinin IV, Petruk NA. Antioksidantna sistema v tkaninakh shchuriv za umov intoksikatsiyi vazhkimi metalami. [Antioxidant system in rat tissues under conditions of heavy metal intoxication]. *Suchasni problemi toksikologiyi.* 2012; 2: 36-39. [Ukrainian]
9. Sherstyuk SA. Immunogistokhimicheskie osobennosti adenogipofiza detey, umershikh v vozraste ot 6 mesyatsev do 1 goda ot VICh-infitsirovanikh materey. [Immunohistochemical characteristics of adenohypophysis in children who died at the age of 6 months to 1 year from HIV-infected mothers]. *Nauchnye vedomosti*. 2013; 4(147): 42-45. [Ukrainian]
10. Korneykova IP. Korektsiya strukturnikh zmin gipofiza tvarin riznogo viku, yaki vinikli za umov gipoosmolyarnoyi gipergidriyi. [Correction of structural changes of the pituitary gland of animals of different ages, which occurred under conditions of hypoosmolar hyperhydria]. *Ukrayinskiy medichniy almanakh*. 2012; 4(15): 95-97. [Ukrainian]
11. Stepanyan YuS. Morfofunktsionalnye ekvivalenty reaktsii adenogipofiza na gipotermiyu. [Morphofunctional equivalents of the reaction of the adenohypophysis to hypothermia]. *Sudovo-medichna ekspertiza*. 2006; 2: 12-13. [Russian]
12. Bolshakova OV. Morfologicheskaya kharakteristika adenogipofiza pri svintsovoy intoksikatsii i korrektsii izmeneniy α-tokoferolom. [Morphological characteristics of the adenohypophysis in lead intoxication and correction of changes with α-tocopherol]. *Universum: Meditsina i farmakologiya*. 2016; 8(30). [Russian]

13. Khushkadamov ZK, Gornostaev DV, Devonaev OT, Mirzoev KhM. Morfofunktsionalnye izmeneniya gipofiza pri ozhogovoy travme. [Morphofunctional changes in the pituitary gland in burn injury]. *Vestnik Avitsenny*. 2009; 2: 128-131. [Russian]
14. Zaychenko GV, Mishchenko OYa, Sharifov KhSh, Gordiyenko AD. Vplyv ekstraktu lystya persyka zvychaynogo (Persica vulgaris) na stan gipotalamo-gipofizarno-nadnyrnykovoyi systemy shchuriv za umov khronichnogo immobilizatsiynogo stresu [The effect of peach leaf extract (Persica vulgaris) on the state of the hypothalamic-pituitary-adrenal system of rats under conditions of chronic immobilization stress]. *Problemy endokrynnoyi patologiyi*. 2019; 2: 89-97. [Ukrainian]
15. Hryntsova NB, Romanyuk AM. Originalniy sposib viluchennya ta fiksatsiyi gipofiza statevozrilikh shchuriv dlya prigotuvannya yakisnikh postiynikh gistologichnikh preparative [An original method of extraction and fixation of the pituitary gland of adult rats for the preparation of high-quality permanent histological preparations]. *Ukr zh med biol sport*. 2021; 1 (29): 303-310. [Ukrainian]
16. Serov VV, Yarygin NE, Paukov VS. *Patologicheskaya anatomiya (atlas)* [Pathological anatomy (atlas)] M: Meditsina; 1986. 367 s. [Russian]
17. Sukhovey YuG, Kostolomova EG, Unger IG, Akuneeva TV, Aptekar IA. Model vliyaniya gipoksii na kletochnuyu sostavlyayushchuyu i sintez komponentov vnekletochnogo matriksa v kulture fibroblastov [Model of the effect of hypoxia on the cellular component and synthesis of extracellular matrix components in fibroblast culture]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2019; 22(2-2): 939- 941. [Russian]
18. Redka OG. Morfofunktsionalni zmini v sistemi adenogipofiz-shchitopodibna zaloza za umov trivalogo vplivu pestitsidnoyi intoksikatsiyi [Morphofunctional changes in the adenohypophysis-thyroid system under conditions of prolonged exposure to pesticide intoxication]. *Naukovi pratsi V Natsionalnogo Kongresu gerontologiv i gerontologiyi AMN Ukrayini*. 2010. s 152. [Ukrainian]
19. Korniykova IP. *Morfofunktsionalni peretvorennya gipofiza pid vplivom gipergidratatsiynikh porushen vodno-solovogo obminu organizmu* [Morphofunctional transformations of the pituitary gland under the influence of hyperhydration disorders of water-salt metabolism]. Abstr. PhDr. (Med.). Lugansk; 2012. 19 s. [Ukrainian]
20. Gubina-Vakulik GI. Popytka obobshcheniya rezultatov patogistologicheskogo issledovaniya epifiza mozga [An attempt to generalize the results of histopathological examination of the brain pineal gland]. *Bukovinskiy medichniy visnik*. 2006; 4(10): 34-36. [Ukrainian]

УДК 616.432-092.9:613.63

ДОЛГОВРЕМЕННОЕ ВЛИЯНИЕ ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ ВОДНОЙ СРЕДЫ (ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ) НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГИПОФИЗА ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС

Гринцова Н. Б., Романюк А. М.

Резюме. В отдельных северных регионах Украины отмечается повышенное накопление в почве и воде солей тяжелых металлов, негативно влияющих на здоровье населения, что является фактором риска развития многих заболеваний. Роль гипофиза в регуляции функциональных нарушений гормонального гомеостаза при различных патологических состояниях чрезвычайно важна.

Целью работы было изучение морфологических, морфометрических и биохимических перестроек структурных компонентов аденогипофиза половозрелых крыс-самцов в условиях длительного воздействия солей тяжелых металлов.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 24 белых половозрелых крысах-самцах, которые были распределены на 1 контрольную и 1 экспериментальную группу. Экспериментальную группу составили крысы, которые в течение 90 суток употребляли обычную питьевую воду, насыщенную комбинацией солей тяжелых металлов: цинка (ZnSO4 · 7H2O) - 5 мг/л, меди (CuSO4 · 5H2O) - 1 мг/л, железа (FeSO4) - 10 мг/л, марганца (MnSO4 · 5H2O) - 0,1 мг/л, свинца (Pb (NO3) 2) - 0,1 мг/л и хрома (K2Cr2O7) - 0,1 мг/л .

Результаты. Долговременное воздействие на организм подопытных животных солей тяжелых металлов вызывало явные компенсаторно-адаптивные перестройки в гипофизе подопытных животных гипоксического характера, сопровождающиеся полнокровием венозного русла, ухудшением реологических свойств крови, увеличением площади соединительнотканного компонента железы, нарушением гистоархитектоники эпителиальных трабекул, развитием отека в паренхиме, увеличением линейных показателей гипофиза, морфометрических показателей клеток и показателей их оптической плотности. Наблюдалось увеличение количества хромофобов и уменьшение количества хромофильних ацидофилов и базофилов по сравнению с показателями контрольных животных.

Выводы. Морфометрические и биохимические показатели структурных компонентов передней доли аденогипофиза при 90-ти дневном воздействии солей тяжелых металлов указывают на

значительное напряжение адаптивных процессов со стороны аденогипофиза в ответ на действие стрессорного фактора (солей тяжелых металлов).

Ключевые слова: гипофиз, хромофилы, гипоксия, соли тяжелых металлов.

UDC 616.432-092.9:613.63

Long-term Effect of Water Pollutants (Heavy Metals) on the Morphofunctional State of the Adult Rat's Pituitary Gland

Hryntsova N. B., Romanyuk A. M.

Abstract. In some northern regions of Ukraine there is an increased accumulation of salts of heavy metals in soil and drinking water, which negatively affect the health of the population and become a risk factor for many diseases. The role of the pituitary gland in the regulation of functional disorders of hormonal homeostasis in various pathological conditions is extremely important.

The purpose of the study is to study the morphological, morphometric and biochemical rearrangements of the structural components of the adenohypophysis of adult male rats under conditions of long-term exposure to salts of heavy metals.

Materials and methods. The experiment was performed on 24 white adult male rats, which were divided into 1 control and 1 experimental group. The experimental group consisted of rats, which for 90 days consumed ordinary drinking water, saturated with a combination of salts of heavy metals: zinc (ZnSO4 · 7H2O) – 5 mg/l, copper (CuSO4 · 5H2O) – 1 mg/l, iron (FeSO4) – 10 mg/l, manganese (MnSO4 · 5H2O) – 0.1 mg/l, lead (Pb (NO3) 2) – 0.1 mg/l and chromium (K2Cr2O7) – 0.1 mg/l.

Results and discussion. Long-term effects on the body of experimental animals of salts of heavy metals caused a pronounced compensatory-adaptive changes in the pituitary gland of experimental animals of hypoxic nature. Morphological changes in the organ were accompanied by plethora of venous bed, deterioration of rheological properties of blood, increase in the area of connective tissue component of the gland, violation of histoarchitectonics of epithelial trabeculae, edema in the parenchyma, increase in linear indicators of the pituitary gland. Toxic effects of salts of heavy metals negatively affected the cellular composition of the adenohypophysis: there was an increase in the number of chromophobes and a decrease in the number of chromophilic acidophiles and basophils compared with control animals. At the same time, the increase in linear parameters, area of nuclei and cytoplasm of adenocytes can be attributed both to their compensatory hypertrophy and due to edema processes in the gland caused by deepening hypoxic effects and impaired blood flow from the organ as a result of venous plethora.

Conclusion. Morphometric and biochemical parameters of the structural components of the anterior lobe of the adenohypophysis at 90 days of exposure to salts of heavy metals, of course, indicate a significant stress of adaptive processes by the adenohypophysis in response to stressors (salts of heavy metals).

Keywords: pituitary gland, chromophiles, hypoxia, salts of heavy metals.

ORCID and contributionship:

Nataliia B. Hryntsova: 0000-0002-6713-7533[D,F,C]

Anatoly N. Romanyuk 0000-0003-2560-1382 [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

Nataliia B. Hryntsova

Sumy, Sumy State University, Medical Institute,
Department of Morphology
33, Sanatorium St., Sumy 40018, Ukraine
tel: +380953928837, e-mail: natalia.gryntsova@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/jmbs06.04.179
УДК 612.3:591.39:661.852:661.782-092.9
Колосова І. І.[1], Слесаренко О. Г.[2], М'ясоїд Ю. П.[2], Ковтуненко Р. В.[2], Тітов Г. І.[2], Рукавишникова Д. К.[2], Евтушенко Н. В.[2]

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ЕМБРІОТОКСИЧНИХ РИЗИКІВ КАДМІЮ ХЛОРИДУ ПРИ ІЗОЛЬОВАНОМУ ВВЕДЕННІ ТА У ПОЄДНАННІ З СОЛЯМИ ЦИТРАТУ І НАНОКОМПОЗИТОМ НА ЙОГО ОСНОВІ

[1]Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна
[2]Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини, Дніпро, Україна

Сполуки кадмію, які надходять до живих організмів, становлять потенціал для формування негативних наслідків для здоров'я, оскільки виявляють мутагенну, канцерогенну, гонадотоксичну, тератогенну, алергенну та ембріотоксичну дію.

Мета – вивчення механізмів токсичної дії сполук кадмію на ембріональний розвиток і структурно-функціональне становлення органів живих організмів та пошук їх біоантагоністів.

Матеріал та методи. В статті висвітлюються результати внутрішньошлункового введення кадмію хлориду (1,0 мг/кг) при ізольованому введенні та в комбінації з цитратами металів − церію, германію, цинку та нанокомпозитом (цитрати йоду+сульфуру+селену) − на загальний перебіг ембріогенезу експериментальних тварин. Для дослідження використовували молодих самиць щурів лінії Wistar з вагою 170-200 г, що були розбиті на 6 груп, залежно від досліджуваних речовин, які тварини отримували с 1-го по 19-й день гестації.

Результати аналізу експериментального дослідження довели негативний, щодо даних групи контролю, вплив кадмію хлориду на обрані показники ембріогенезу, а саме, на доімплантаційну, постімплантаційну ембріональну і загальну ембріональну смертність, показники внутрішньоутробної виживаності, морфологічні (анатомічні) вади розвитку, а також загальну затримку розвитку плодів, на 13-ту і 20-ту добу вагітності. Зокрема, показники загальної ембріональної смертності достовірно збільшилися в 4,2 рази (13-а доба) та в 3,7 рази (20-та доба) при достовірному збільшенні доімплантаційної смертності у ті самі терміни відповідно у 6,5 та у 14,0 разів ($p < 0,01$). В той же час рівень постімплантаційної смертності зріс у три рази на 13-й добі ембріонального розвитку, а на 20-й добі цей показник мав виражену тенденцію до збільшення щодо групи контролю.

Висновки. В групах сумісного впливу кадмію хлориду з цитратами металів доведено зниження показників загальної ембріональної смертності (18,18 %–38,10 %), доімплантаційної смертності (21,43 %–53,85 %), постімплантаційної смертності (20,0 % – 66,7 %) та збільшення кількості плодів на одну самицю (12,66 % –36,0 %).

В групах поєднаної дії кадмію хлориду з цитратами металів отримані дані свідчать про зменшення накопичення кадмію під впливом досліджуваних цитратів, що дозволяє їх розглядати як потенційні біоантагоністи кадмію хлориду.

Ключові слова: ембріогенез, ембріональна смертність, хлорид кадмію, експеримент, цитрати.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Експериментальне дослідження виконано у рамках науково-дослідної роботи кафедри медичної біології, фармакогнозії та ботаніки Дніпровського державного медичного університету «Біологічні основи морфогенезу органів та тварин під впливом мікроелементів та ультрамікроелементів в експерименті», № державної реєстрації 0118U006635.

Вступ. Забруднення навколишнього середовища, погана якість води, шкідливі хімічні речовини є основними екологічними факторами, що становлять загрозу для живих організмів у Європі [1]. Науково-технічний прогрес призвів до різкого зростання забруднення у зв'язку зі збільшенням обсягів промислових відходів, що скидаються в біосферу, що підсилює негативний вплив токсикантів на розвиток живих організмів, в тому числі й людини [2, 3]. Доведено прямий зв'язок між інтенсивністю забруднення повітря і зниженням імунітету, ростом хронічних неспецифічних захворювань, зокрема таких, як атеросклероз, хвороби серця, рак легень, тощо [2−5].

Особливе місце серед забруднюючих навколишнє середовище речовин займають важкі метали, включаючи свинець, кадмій, ртуть і металоїдний миш'як, основними джерелами яких є кар'єри та шахти з видобутку поліметалічних руд, підприємства кольорової металургії, хімічної промисловості, виробництво мінеральних і використання органічних добрив та ін. Токсичні сполуки зберігаються в навколишньому середовищі і становлять загрозливий потенціал для негативних наслідків

щодо стану здоров'я, зумовлюють виникнення віддалених наслідків, тобто мутагенних, ембріотоксичних, гонадотоксичних, тератогенних, канцерогенних, алергенних ефектів [2−6].

Щодо кадмію, то до 10 % речовини потрапляє в організм з дієтичних джерел (їжа і вода), поглинається тканинами дихальних шляхів, легко абсорбується (40-60 %) через інгаляцію сигаретного диму і може абсорбуватися через шкіру. Після потрапляння в організм кадмій зв'язується з еритроцитами і транспортується до усіх органів і систем через систему кровообігу і концентрується в печінці та нирках; значні кількості кадмію також містяться в органах репродуктивної системи, підшлунковій залозі та селезінці. Кадмій проявляє свою токсичну активність, порушуючи обмін таких мікроелементів як Zn, Cu, Se, Fe, що може викликати їх дефіцит в організмі. Зокрема, кадмій заважає підтримці клітинного балансу цинку, який він імітує (а в метаболізмі ссавців існує близько 3000 різних ферментів і структурних білків, які вимагають наявності цинку для їх активності та є потенційними мішенями токсичності кадмію). При дефіциті цинку або заліза поглинання кадмію може збільшитися [6−9].

Цинк належить до найбільш важливих і незамінних для життєдіяльності організму людини мікроелементів: він необхідний для підтримки цілісності клітин, збереження інтегральної структури і функції їх мембран, відіграє захисну роль в умовах впливу на організм різних патогенних факторів − від впливу на шкірний захисний бар'єр до генної регуляції утворення та функції лімфоцитів. Оскільки цинк має важливе значення для росту і диференціації клітин, він відіграє особливу роль в різні періоди людського життя, а саме, в ранньому дитинстві та в період статевого розвитку. Потреба у споживанні цинку значно зростає в період вагітності, що вкрай необхідно для нормального розвитку плода [8, 10, 11].

Германій, йод та селен – мікроелементи, які належать до життєво необхідних. Вони підвищують у людини ефективність роботи імунної системи та мають широкий спектр біологічної активності: виявляють антигіпоксичну дію, попереджають розвиток кисневої недостатності на тканинному рівні, стимулюють імунітет, пригнічуючи процеси розмноження мікробних клітин, активуючи макрофаги і специфічні клітини імунітету та стимулюють продукування інтерферону. Йод та селен приймають участь у синтезі, активації та метаболізмі тиреоїдних гормонів [12−14].

У зв'язку з політропною дією важких металів інтенсивно вивчаються механізми їх токсичної дії на ембріональний розвиток і структурно-функціональне становлення органів живих організмів та проводиться пошук їх біоантагоністів [2−4, 6, 8, 9, 15].

Мета дослідження полягала в експериментальній оцінці можливостей різних сполук на основі цитрату (солі церію, германію, цинку та нанокомпозит йод + сульфур + селен) здійснювати потенційний біоантагоністичний вплив щодо дії на загальний хід ембріогенезу кадмію хлориду.

Матеріал та методи дослідження. Для визначення впливу кадмію хлориду при ізольованому введенні та в комбінації з цитратами металів на організм самок та ембріогенез 120 білих статевозрілих самиць щурів лінії Wistar. Ця лінія аутбредних білих щурів розроблена Вістарівським інститутом в 1906 р. для використання в біологічних й медичних дослідженнях і є першою лінією щурів, виведеної як модельний організм в той час, коли лабораторії використовували переважно хатніх мишей. Щурів, яких утримували у віварії Дніпровського державного медичного університету при природному освітленні, на стандартному раціоні і з вільним доступом до води та корму. Експеримент проводили в провітрюваному приміщенні при температурі повітря 20-25°С і відносній вологості 50-65 % та утриманні тварин у стандартних пластикових клітках не більш 3-4 осіб в кожній.

Всі процедури з тваринами на усіх етапах дослідження проводили в ранковий час з дотриманням загальновизнаних біоетичних принципів «трьох R», а також положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2000), Конвенції Ради Європи у правах людини та біомедицини (1997 р.), відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.), «Загальним етичним принципам експериментів над тваринами», що затверджені І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.) згідно з положеннями «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших навчальних цілях» (Страсбург, 18.03.1986 р.).

Усіх щурів було розподілено на 6 груп, в яких тварини отримували такі розчини: 1 група (ДЧ1, $n_{емб}$=159) – хлориду кадмію у дозі 1,0 мг/кг; 2 група (ДЧ2, $n_{емб}$=188) – хлорид кадмію у дозі 1,0 мг/кг з цитратом церію (1,3 мг/кг); 3 група (ДЧ3, $n_{емб}$=176) – хлорид кадмію у дозі 1,0 мг/кг з цитратом германію (0,1 мг/кг); 4 група (ДЧ4, $n_{емб}$=200) – хлорид кадмію у дозі 1,0 мг/кг з цитратом цинку (1,5 мг/кг), 5 група (ДЧ5, $n_{емб}$=193) – хлорид кадмію у дозі 1,0 мг/кг з нанокомпозитом у дозі 2,0 мг/кг, 6 група – контрольна ($n_{емб}$=212) – 0,5 мл 0,9 % NaCl. Розчини досліджуваних речовин вводили самкам внутрішньошлунково через зонд один раз на добу, в один і той же час впродовж

всієї вагітності. Під час введення розчинів реєстрували стан та поведінку самок, динаміку маси тіла, ректальну температуру, тривалість вагітності. В кожній дослідній групі самки були поділені на 2 підгрупи по 10 тварин у кожній залежно від досліджуваного терміну вагітності. На 13-й та 20-й день вагітності проводили оперативний забій та розтин тіла. Після розкриття черевної порожнини в матці щурів-самиць підраховували кількість місць імплантації, наявність живих і мертвих плодів.

Загальний розвиток плодів оцінювали за показниками кількості жовтих тіл вагітності яєчників самиць, кількості ембріонів, відповідності стадії розвитку − за загальноприйнятими критеріями ембріонального розвитку щурів.

Ембріотоксичну дію досліджуваних речовин оцінювали за загальноприйнятими критеріями: доімплантаційна (або передімплантаційна), постімплантаційна ембріональна смертність, загальна ембріональна смертність, показники внутрішньоутробної виживаності, морфологічні (анатомічні) вади розвитку, а також загальна затримка розвитку плодів, які розраховували за загальновідомими формулами:

$$ЗСЕ = \frac{В - А}{В} \times 100\% \quad (1)$$

де: ЗСЕ − загальна ембріональна смертність, А – кількість живих плодів, В – кількість жовтих тіл вагітності;

$$ДІС = \frac{В - (А + В)}{В} \quad (2),$$

де: ДІС − доімплантаційна смертність, од., А – кількість живих плодів, Б – кількість загиблих (резорбованих) плодів, В – кількість жовтих тіл вагітності;

$$ПостІС = \frac{Б}{А + Б} \quad (3),$$

де: постПІС − постімплантаційна смертність, од., А – кількість живих плодів, Б – кількість загиблих (резорбованих) плодів.

Також підраховували кількість плодів на одну самку.

Результати досліджень обробляли за методом варіаційної статистики, достовірність держаних даних оцінювали, використовуючи критерій Стьюдента (t). Отримані дані вважали достовірно значущими при p <0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. У динаміці експериментального дослідження усі самиці вижили. У контрольній групі всі ембріони відповідали стандартним критеріям ембріонального розвитку щурів, вади розвитку у щурят були відсутні.

Аналіз результатів експериментального дослідження виявив негативний вплив кадмію хлориду на показники ембріогенезу як на 13-у, так і на 20-у добі вагітності (**рис. 1**).

Обрахування середніх значень продемонструвало, що показники кількості живих плодів на одну самицю на 13-й добі вагітності розташувалися в порядку зменшення відносно групи контролю таким чином: -24,04% (Д №1, p < 0,001) > - 14, 42% (Д №3, p < 0,01) > - 12, 50% (Д №5, p < 0,01) > - 7, 69% (Д №2, p > 0,05) > - 4, 80% (Д №4, p > 0,05), а на 20-й добі: - 30,56% (Д №1, p < 0,001) > - 19, 44% (Д №3, p < 0,05) > - 14, 81% (Д №2, p > 0,05) > - 6, 48% (Д №4, p > 0,05) > - 5, 56% (Д №5, p > 0,05) **(рис.1).** Водночас в експериментальних групах показники кількості живих плодів на одну самицю на 13-у добу вагітності збільшувалися наступним чином відносно групи ізольованого впливу кадмію хлориду: + 12,66 % (Д № 3, p > 0,05) < + 15,19% (Д № 5, p < 0,01) < + 21,52 % (Д № 2, p < 0,01) < + 25,32% (Д № 4, p > 0,05), а на 20-ту добу ембріонального розвитку цей ряд виглядав наступним чином: + 16,00 % (Д № 3, p > 0,05) < + 22,67 % (Д № 2, p < 0,05) < + 34,67 % (Д № 4, p < 0,05) < + 36,00% (Д № 5, p > 0,05) щодо групи з ізольованою дією кадмію хлориду.

За результатами даного дослідження найменший показник середніх значень кількості жовтих тіл вагітності на одну самицю спостерігався в групі ізольованого впливу хлориду кадмію, як на 13-ту (10,00±0,27), так і на 20-ту добу ембріонального розвитку (10,30±0,27), а найвищі − у дослідній групі № 5 комбінованого впливу кадмію хлориду з нанокомпозитом (цитратами йоду, сульфуру, селену): 11,40±0,48 та 12,10±0,67 відповідно.

Аналіз отриманих результатів свідчить про виражений ембріотоксичний вплив кадмію хлориду у дозі 1,0 мг/кг на процеси ембріогенезу, що виявляється достовірним підвищенням загальної

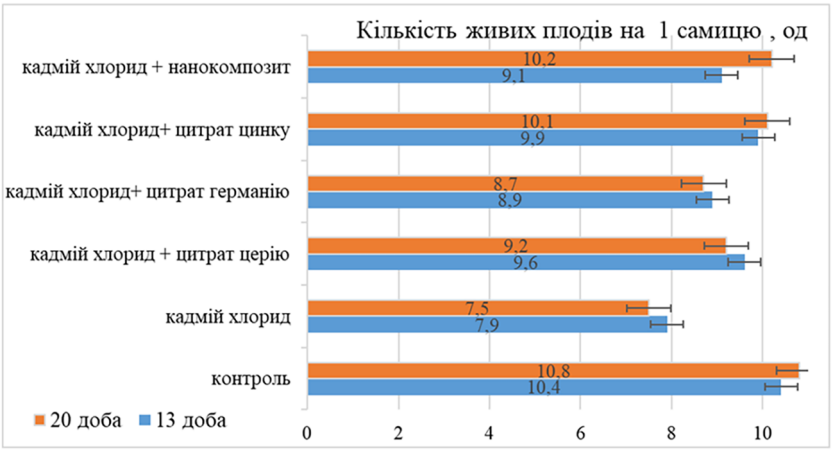

Рис. 1 – Середні показники кількості живих плодів на одну самицю на 13-ту і 20-ту добу ембріонального розвитку в контрольній та експериментальних групах

ембріональної смертності порівняно з даними у контрольній групі на обох досліджуваних термінах вагітності. Так, на 13-й добі ембріогенезу цей показник в групі впливу хлориду кадмію збільшився в 4,2 рази ($p < 0,001$), а на 20-й добі ембріонального розвитку був вищим у 3,7 рази ($p < 0,01$) щодо групи контролю (**рис. 2**).

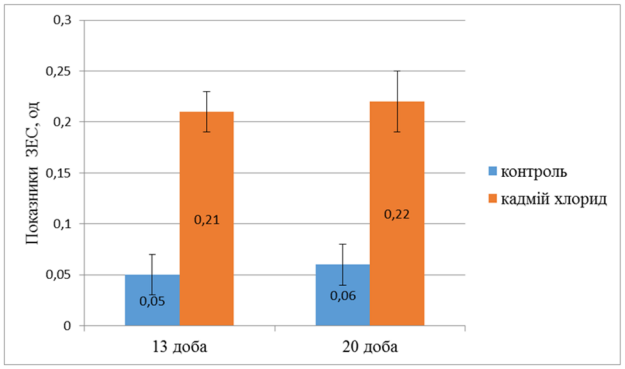

Рис. 2 – Середні показники загальної ембріональної смертності, од на 13-ту й 20-ту добу ембріонального розвитку в контрольній та експериментальній групі ізольованого введення кадмію хлориду

В групах поєднаної дії кадмію хлориду з цитратами металів на 13-й добі вагітності показники ЗЕС розташувалися в порядку зменшення відносно групи контролю таким чином: + 3,8 рази (Д № 3, $p < 0,001$) = + 3,8 рази (Д № 5, $p < 0,001$) > + 2,6 рази (Д № 2, $p < 0,01$) = + 2,6 рази (Д №4, $p > 0,05$), а на 20-й добі: + 3,0 рази (Д № 3, $p < 0,01$) > + 2,7 рази (Д №5, $p < 0,001$) > + 2,5 рази (Д № 2, $p < 0,01$) > + 2,6 рази (Д № 4, $p > 0,05$).

Порівняння в групах впливу ізольованого та комбінованого введення хлориду кадмію виявило модифікуючий вплив цитратів на ембріотоксичність кадмію за цим показником. Як на 13-ту добу розвитку ембріонів, так і наприкінці ембріогенезу, цитрати церію, германію, цинку та нанокомпозит (цитрати йоду+сульфуру+селену) знижували загальну ембріональну смертність порівняно з ізольованим введення кадмію хлориду (**рис. 3**).

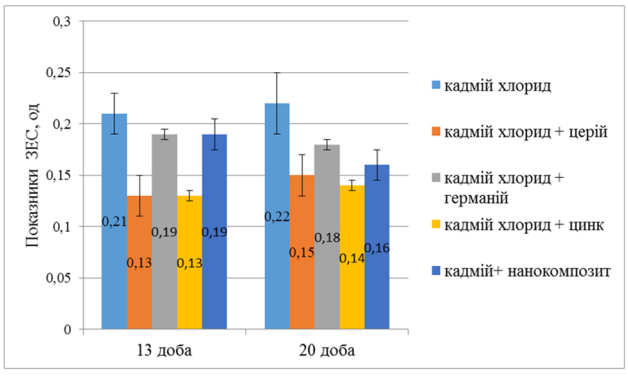

Рис. 3 – Середні показники загальної ембріональної смертності на 13-ту та 20-ту добу ембріонального розвитку в експериментальних групах

При сумісній дії кадмію хлориду з цитратами металів показники загальної ембріональної смертності на 13-й добі ембріонального розвитку зменшувалися в такому порядку щодо групи ізольованого введення кадмію хлориду: - 38,10 % (Д № 4, $p < 0,01$) > - 38, 09% (Д № 2, $p < 0,01$) > - 9,52 % (Д № 3, $p < 0,001$) = - 9,52% (Д № 5, $p < 0,01$), а на 20-й добі: - 36,36 % (Д № 4, $p < 0,01$) > - 31,82 % (Д № 2, $p < 0,01$) > - 27,27 % (Д № 5, $p > 0,05$) > - 18,18% (Д № 3, $p < 0,01$).

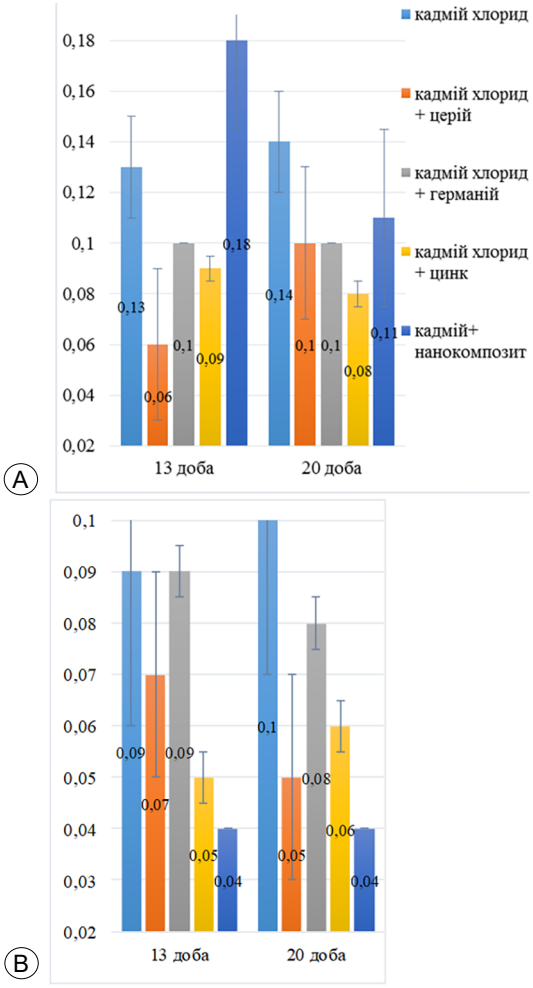

Рис. 4 – Середні показники доімплантаційної (А) та постімплантаційної (В) смертності на 13-ту і 20-ту добу ембріонального розвитку в експериментальних групах

Такі результати пояснюються зниженням як доімплантаційної, так і післяімплантаційної смертності в цих групах (**рис. 4**). В групі експозиції кадмію хлориду на 13-й добі ембріогенезу показник доімплантаційної смертності (ДІС) збільшився в 6,5 рази ($p < 0,001$), а показник постімплантаційної смертності в 3,0 рази ($p < 0,001$), а на 20-й добі ембріонального розвитку показник ДІС був вищим у 14,0 разів ($p < 0,01$), показник ПІС мав лише тенденцію до зростання щодо даних групи контролю.

Водночас, в групах комбінованого впливу кадмію хлориду з цитратами металів показники ДІС на 13-й добі ембріонального розвитку недостовірно зменшилися таким чином відносно групи ізольованого впливу кадмію хлориду: - 53,85 % (Д № 2) > - 30,77 % (Д № 4) >- 23,08 % (Д №3), тільки у дослідній групі № 5 цей показник був вищий на 23,08 % ($p < 0,05$).

На 20-й добі ембріонального розвитку середній показник ДІС зменшився в усіх експериментальних групах наступним чином: - 42,86 % (Д № 4, $p < 0,001$) > - 28,57 % (Д №2, $p < 0,001$) = - 28,57 % (Д № 3, $p < 0,05$) >- 21,43% (Д № 5, $p > 0,05$) відносно даних у групі ізольованого впливу кадмію хлориду.

Середній показник постімплантаційної смертності зменшувався в групах одночасного впливу кадмію хлориду з цитратами металів як на 13-й (- 66,70 % в Д № 5) > - 44,40 % в Д № 4 >- 22,20 % в Д № 2) >- 0% в групі Д № 3), так і на 20-й добі ембріогенезу (- 60,0 % у Д № 5) >- 50,0 % в Д № 2) > - 40,0% (Д №4) >- 20,0 % в Д № 3) щодо результатів у групі експозиції кадмію хлориду.

Показник внурішньоутробної виживаності найвищим був у групі контролю (95,44 %) та дослідній групі № 3 (87,99±3,06, $p < 0,001$) на 13-ту добу ембріогенезу, а найнижчим − у групі впливу кадмію хлориду на 20-й добі (77,54±3,33 % ($p < 0,001$).

Обговорення отриманих результатів. У зв'язку з розширенням сфери використання різних сполук кадмію в промисловості та перевищенням його допустимих норм в атмосферному повітрі, продуктах харчування та об'єктах господарсько-питного водопостачання інтенсивно вивчаються механізми їх токсичної дії на ембріональний розвиток і структурно-функціональне становлення органів живих організмів [2, 3, 4, 6, 8, 9, 15]. Однак, у загальнодоступній літературі не виявлено відомостей щодо визначення впливу низьких доз сполук кадмію на ембріогенез, які раніше вважалися небезпечними. Водночас, не дивлячись на активні пошуки біоантагоністів важких металів серед мікроелементів та доцільність їх використання, ці данні малочисельні.

Висновки. Аналіз отриманих результатів свідчить про виражений ембріотоксичний вплив хлориду кадмію у дозі 1,0 мг/кг на процеси ембріогенезу, що виявляється достовірним підвищенням показників загальної ембріональної смертності, доімплантаційної та постімплантаційної смертності порівняно з контрольною групою на всіх досліджуваних термінах ембріогенезу. В групах поєднаної дії кадмію хлориду з цитратами металів отримані дані свідчать про зменшення накопичення кадмію під впливом досліджуваних цитратів, що дозволяє їх розглядати як потенційні біоантагоністи кадмію хлорида.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним на наш погляд, є виявлення та порівняння ступеня накопичення кадмію в органах ембріонів методом поліелементного аналізу та проведення гістологічних досліджень, що допоможе виявити зміни на тканинному рівні та можливо буде пояснювати рівень ембріональної смертності.

References

1. Human Biomonitoring: facts and figures. Kopenhagen: European Regional Office WHO. 2015. Available from: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/276388/Human-biomonitoring-facts-figures-ru.pdf [assessed: 30.05.2021]
2. Skalny AV. Otsenka i korrektsiya elementnogo statusa naseleniya – perspektivnoe napravlenie otechestvennogo zdravookhraneniya i ekologicheskogo monitoringa [Assessment and correction of the elemental status of the population is a promising area of domestic health care and environmental monitoring]. *Microelements in medicine*. 2018; 19(1): 5-13. [Russian] doi: 10.19112/2413-6174-2018-19-1-5-13
3. Skalny AV, Zaitseva IP, Tinkov AA. *Mikroelementy i sport. Personalizirovannaya korrektsiya elementnogo statusa sportsmenov* [Microelements and sports. Personalized correction of the elemental status of athletes]. M: Sport; 2018. 288 p. [Russian]
4. Gzhegotskiy MR, Sukhodol'skaya NV. Vliyaniye medi, tsinka, kadmiya i svintsa na veroyatnost' razvitiya ugrozy preryvaniya beremennosti u zhenshchin [The effect of copper, zinc, cadmium and lead on the likelihood of the threat of pregnancy interruption in women]. *Reproduktivnoye zdorov'ye Vostochnoj Evropy*. 2014; 1(31): 43–9. [Russian]
5. United States Environmental Protection Agency. Chemicals and Toxics Topics [Internet]. USA: EPA; 2021 [updated 2021 May 29]. Available from: https://www.epa.gov/environmental-topics/chemicals-and-toxics-topics
6. Gull, Dar AA, Sharma M. Effects of Heavy Metals on the Health of Pregnant Women and Fetus: A Review. *Int J Theoret Applied Sci.* 2018; 10(1): 1-9.
7. Kosolapov VM, Chuykov VA, Khudyakova KHK, Kosolapova VG. *Mineral'nyye elementy v kormakh i metody ikh analiza* [Mineral elements in feed and methods of their analysis]. M: OOO «Ugreshskaya tipografiya»; 2019. 272 p. [Russian]
8. Nef'odov OO, Bilyshko DV, Kushnarova KA, Shevchenko OS, Shatorna VF, Kefeli-Yanovska OI, et al. Vyznachennya vplyvu kadmiyu na pokaznyky embriohenezu pry izol'ovanomu vvedenni ta v kombinatsiyi z

tsytratamy selenu ta hermaniyu [Determination of the impact of cadmium on indicators of embryogenesis with isolated administration and in combination with selenium citrates and germanium]. *Medicni perspektivi*. 2020; 25(1): 24-31. [Ukrainian] doi: 10.26641/2307-0404.2020.1.200395

9. Rajakumar S, Abhishek A, Selvam GS, Nachiappan V. Effect of cadmium on essential metals and their impact on lipid metabolism in Saccharomyces cerevisiae. *Cell Stress Chaperones*. 2020; 25(1): 19-33. PMID: 31823289. PMCID: PMC6985397. doi: 10.1007/s12192-019-01058-z
10. Li Y, Kimura T, Huyck RW, Laity JH, Andrews GK. Zinc-induced formation of a coactivator complex containing the zinc-sensing transcription factor MTF-1, p300/CBP, and Sp1. *Mol Cell Biol*. 2008; 28: 75–84. PMID: 18458062. PMCID: PMC2447150. doi: 10.1128/MCB.00369-08
11. Marushko YuV, Asonov AO Klinichne znachennya defitsytu tsynku u ditey iz khronichnym hastroduodenitom, asotsiyovanym iz Helicobacter pylori [Clinical value of zinc deficiency in children with chronic gastroduodenitis associated with Helicobacter Pylori]. *Dytyachyy likar*. 2015; 3-4(40-41): 5-8. [Ukrainian]
12. Lamas GA, Navas-Acien A, Mark DB, Lee KL. Heavy metals, cardiovascular disease, and the unexpected benefits of edetate chelation therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 11-18. PMID: 27199065. PMCID: PMC4876980. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.066
13. Yildiz A, Kaya Y, Tanriverdi O. Effect of the Interaction Between Selenium and Zinc on DNA Repair in Association with Cancer Prevention. *J Cancer Prev.* 2019; 24: 46–54. PMID: 31624720. PMCID: PMC6786808. doi: 10.15430/JCP.2019.24.3.146
14. Chen F, Wu K, Yang Y, Xu M. Study on iodine nutrition and related influencing factors of children aged 8-10 in Wuhan. *Chinese journal of school health.* 2021; 42(1): 32-36. doi: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2021.01.008
15. Kiseleva LG, Khar'kova OA, Chumakova GN. Soderzhaniye tyazhelykh metallov v mekonii novorozhdennykh u kuryashchikh materey [The content of heavy metals in the mefony of newborns in smoking mothers]. *Ekologiya cheloveka.* 2015; 7: 20-26 doi: 10.33396/1728-0869-2015-7-20-26 [Russian]

УДК 612.3:591.39:661.852:661.782-092.9

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭМБРИОТОКСИЧЕСКИХ РИСКОВ КАДМИЯ ХЛОРИДА ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ ВВЕДЕНИИ И В СОЧЕТАНИИ С СОЛЯМИ ЦИТРАТА И НАНОКОМПОЗИТА НА ЕГО ОСНОВЕ

Колосова И. И., Слесаренко Е. Г., Мясоед Ю. П., Ковтуненко Р. В., Титов Г. И., Рукавишникова Д. К., Евтушенко Н. В.

Резюме. Соединения кадмия, поступающие в живые организмы, составляют потенциал для серьезных последствий для здоровья, поскольку проявляют мутагенное, канцерогенное, гонадотоксическое, тератогенное, аллергенное и эмбриотоксическое действие.

Цель - изучение механизмов их токсического действия на эмбриональное развитие и структурно-функциональное становление органов живых организмов и поиск их биоантагонистов.

Материал и методы. В статье освещаются результаты внутрижелудочного введения кадмия хлорида (1,0 мг/кг) при изолированном введении и в комбинации с цитратами металлов (церия, германия, цинка, и нанокомпозита (цитраты йода + серы + селена)) на общий ход эмбриогенеза крыс. Для исследования использовали молодых самок крыс линии Wistar с весом 170-200 г, которые были разделены на 6 групп, в зависимости от исследуемых веществ, которые они получали с 1-го по 19-й день гестации.

Результаты. Анализ результатов экспериментального исследования показал негативное влияние кадмия хлорида на анализируемые показатели эмбриогенеза: доимплантационная, постимплантационная эмбриональная смертность, общая эмбриональная смертность, показатели внутриутробной выживаемости, морфологические (анатомические) пороки развития, а также общая задержка развития плодов) как на 13-е, так и на 20-е сутки беременности относительно группы контроля. В частности, показатели общей эмбриональной смертности достоверно увеличились в 4,2 раза (13-е сутки) и в 3,7 раза (20-е сутки), при достоверном увеличении доимплантационной смертности в 6,5 раза, постимплантационной смертности в 3,0 раза на 13-й сутки эмбрионального развития, а на 20-й сутки показатель доимплантационной смертности был выше в 14,0 раза ($p < 0,01$), а показатель постимплантационной смертности был недостоверно выше в 2,5 раза группы контроля.

Выводы. В группах совместного влияния кадмия хлорида с цитратами металлов доказано снижение показателей общей эмбриональной смертности (18,18% - 38,10%), доимплантационной смертности (21,43% - 53,85%), постимплантационной смертности (20,0% - 66,7%), увеличение количества плодов на 1 самку (12,66% -36,0%).

В группах сочетанного действия кадмия хлорида с цитратами металлов полученные данные свидетельствуют об уменьшении накопления кадмия под влиянием исследуемых цитратов, что позволяет их рассматривать в качестве потенциальных биоантагонистов кадмия хлорида.

Ключевые слова: эмбриогенез, эмбриональная смертность, хлорид кадмия, эксперимент, цитраты.

UDC 612.3:591.39:661.852:661.782-092.9

Experimental Estimation of Embryotoxic Risks of Cadmium Chloride with Isolated Administration and in Combination with Salts of Citrate and Nanocomposite on its Basis

Kolosova I. I., Slesarenko E. G., Myasoyed Yu. P., Kovtunenko R. V., Titov G. I., Rukavishnikova D. K., Evtushenko N. V.

Abstract. Cadmium compounds that enter living organisms pose the potential for serious health effects as they exhibit mutagenic, carcinogenic, gonadotoxic, teratogenic, allergenic and embryotoxic effects. It is important to study the mechanisms of their toxic effect on embryonic development and structural and functional formation of organs of living organisms and to search for their bioantogonists.

The purpose of the study was to highlight the results of intragastric administration of cadmium chloride (1.0 mg/kg) with isolated administration and in combination with metal citrates (cerium, germanium, zinc, and nanocomposite (iodine + sulfur + selenium citrates)) on the overall course of rat embryogenesis.

Materials and methods. For the study, young female Wistar rats weighing 170-200 g were used. They were divided into 6 groups, depending on the test substances, which they received from the 1st to the 19th day of gestation.

Results and discussion. The analysis of the results of the experimental study showed the negative effect of cadmium chloride on the analyzed indicators of embryogenesis (preimplantation mortality, postimplantation mortality, total embryonic mortality), indicators of intrauterine survival, morphological (anatomical) malformations, as well as general delay in fetal development), both on the 13th and 20th days of pregnancy relative to the control group. In particular, the indicators of total embryonic mortality significantly increased by 4.2 times (13th day) and 3.7 times (20th day), with significant increase preimplantation mortality by 6.5 times, postimplantation mortality by 3.0 times on the 13th day of embryonic development, and on the 20th day, the preimplantation mortality indicator was by 14.0 times higher ($p < 0.01$), and the postimplantation mortality indicator was insignificantly by 2.5 times higher than the control group.

In the groups of the combined effect of cadmium chloride with metal citrates, there was a proven decrease in the indicators of total embryonic mortality (18.18% - 38.10%), preimplantation mortality (21.43% - 53.85%), postimplantation mortality (20.0% - 66.7%), an increase in the number of fetuses per female (12.66% -36.0%).

Conclusion. In groups of the combined effect of cadmium chloride with metal citrates, the obtained data indicate a decrease in the accumulation of cadmium under the influence of the studied citrates, which allows them to be considered as potential bioantagonists of cadmium chloride.

Keywords: embryogenesis, embryonic mortality, cadmium chloride, experiment, citrates.

ORCID and contributionship:

Irina I. Kolosova: 0000-0003-2285-9134: B,D,F
Elena G.Slesarenko: E
Yuri P.Myasoyed: A
Raisa V. Kovtunenko: E
Herman I. Titov: B
Diana K. Rukavishnikova: C
Natalia V. Evtushenko: 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

Irina I. Kolosova

Dniprovsky State Medical University
Department of Medical Biology, Pharmacognosy and Botany
9, Vernadsky St., Dnipro 49044, Ukraine
tel. +380507349616, e-mail: irakolosova0405@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/jmbs06.04.186
УДК 542.943.2:547.93:599.323.4
Ляшевич А. М.[1], Лупаїна І. С.[1], Макарчук М. Ю.[2]

ВПЛИВ КОРВІТИНУ НА СКЛАД ХОЛАТІВ ЖОВЧІ САМЦІВ ЩУРІВ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО СОЦІАЛЬНОГО СТРЕСУ

[1] Житомирський державний університет імені Івана Франка, Україна
[2] Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна

В останні роки зростає актуальність створення універсально-ефективних та безпечних коректорів порушень жовчносекреторної функції печінки. Пошук препаратів, які ефективно і без обмежуючої побічної дії корегували б рівень холестеролу в крові та його обмін у печінці є актуальною науковою задачею.

Метою роботи стало дослідження можливості застосування корвітину для корекції стрес-індукованих порушень жовчносекреторної функції печінки самців щурів.

Матеріал та методи. В експериментах на безпородних самцях щурів дослідили зміни жовчнокислотного складу жовчі за хронічного соціального стресу (соціальні поразки у щоденних міжсамцевих конфронтаціях, 14 діб) при застосуванні корвітину (1 мг/кг, інтрагастрально, 7 діб). Хронічний соціальний стрес створювали щоденними агоністичними взаємодіями між тваринами. Також досліджували стан пам'яті та рівень дослідницької активності у тесті розпізнавання об'єктів (когнітивний тест). Методом тонкошарової хроматографії у жовчі визначали основні фракції жовчних кислот: кон'югованих – таурохолевої, таурохенодезоксихолевої і тауродезоксихолевої, глікохолевої, глікохенодезоксихолевої і глікодезоксихолевої; та вільних – холевої, хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот.

Результати та висновки. Хронічний соціальний стрес призводить до незначного збільшення рівня загальної активності піддослідних тварин, але достовірно погіршує процеси розпізнавання та запам'ятовування. Соціальний стрес істотно пригнічує процеси, які забезпечують синтез, біотрансформацію і транспорт жовчних кислот у жовч. Також хронічний соціальний стрес викликає зміни жовчоутворення, які призводять до зниження солюбілізаційних властивостей жовчі, та підвищує ризик літогенезу. Застосування ж корвітину одночасно з моделюванням експериментального соціального стресу нормалізує жовчносекреторну функцію печінки самців щурів, що вказує на високі потенційні можливості використання корвітину як корегуючого фактору за умов хронічного соціального стресу. Корекція корвітином стрес-індукованих патологій жовчносекреторної функції печінки потребує подальших ґрунтовних експериментальних досліджень.

Ключові слова: печінка, жовч, холати, корвітин, модель соціальної поразки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана згідно плану науково-дослідної роботи ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка МОН України у рамках науково-дослідної теми № 11БФ036-01 «Механізми реалізації адаптаційно-компенсаторних реакцій організму за умов розвитку різних патологій» (№ держ. реєстрації 0111U004648), та науково-дослідної теми кафедри фізіології людини і тварин ННЦ «Інститут біології та медицини» № 16КФ036-04 «Механізми функціонування мозку та вісцеральних систем за умов гострого і хронічного стресу» (№ держ. реєстрації 0116U006379).

Вступ. Життя в умовах сучасного суспільства часто наражає людину на небезпеку зазнати впливу хронічного соціального стресу, причиною якого можуть бути різні стрес-фактори соціального походження. Хронічний соціальний стрес здатний змінювати як стан свідомості людини, так і порушувати функціонування різноманітних систем організму. В основі розвитку порушень в діяльності організму, викликаних соціальним стресом, лежать патологічні зміни функціонування центральних регуляторних механізмів, передовсім гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи [1, 2].

Функціонування печінки підлягає складній нейрогуморальній регуляції і будь-які викликані стресом зрушення нервових і гуморальних регуляторних механізмів виявляють прямий або опосередкований вплив на здійснення печінкою її численних функцій [3, 4, 5].

Доведено, що стрес-індукована патологія печінки здатна надавати негативний вплив на весь організм, викликаючи порушення імунологічної толерантності і імунодефіцити, захворювання серцево-судинної системи (наприклад, атеросклероз), опорно-рухового апарату (такі як остеодистрофія, остеомаляція) та інших органів і систем [6, 7, 8].

Слід відзначити, що ключовим фактором у розвитку патологічних станів, спряжених із розладами обміну холестеролу та жовчних кислот у печінці,

а відтак і високо специфічним маркером уражень печінки, виявляються порушення фізіологічних співвідношень різних фракцій жовчних кислот як у жовчі, так і у плазмі крові. Такі патологічні зміни пов'язані з розладами не тільки синтезу холатів у гепатоцитах, а і з порушеннями їх транспорту, біотрансформації, рециркуляції при перебуванні організму в умовах стресу [5]. Однак, саме ці аспекти дії соціального стресу на метаболічні перетворення холестеролу та його похідних – холатів лишаються невиправдано мало дослідженими.

Зростає актуальність створення універсально-ефективних та безпечних коректорів порушень жовчносекреторної функції печінки [6, 9]. Пошук препаратів, які ефективно і без обмежуючої побічної дії корегували б рівень холестеролу в крові та його обмін у печінці – актуальна наукова задача. До речовин, що істотно впливають на функціонування печінки належать біофлавоноїди, зокрема кверцетин. Незважаючи на різноманітні дослідження кверцетину як корегуючого засобу при різних патологіях вісцеральних систем організму, ефективність його водорозчинної форми – корвітину (ПАО НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна) при стрес-індукованих порушеннях жовчносекреторної функції печінки мало відома і потребує детальних експериментальних досліджень.

Мета роботи. Дослідження можливості застосування корвітину для корекції стрес-індукованих порушень жовчносекреторної функції печінки самців щурів.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження впливу корвітину на жовчносекреторну функцію печінки в умовах хронічного соціального стресу проводили на білих безпородних лабораторних щурах-самцях з масою тіла 200–300 г, які утримувались в умовах акредитованого віварію ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка згідно «Стандартних правил по упорядкуванню, устаткуванню та утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)». Дослідження на тваринах проведені з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей.

Досліджувані тварини утримувалися у віварії при температурі повітря 22–24°С із 14-годинним світловим періодом доби, годування проводили за стандартним раціоном із вільним доступом до води.

Когнітивний тест ґрунтується на схильності тварин надавати перевагу взаємодії із новим об'єктом. Тест відтворювався з використанням різних модифікацій дизайну установки та модельних об'єктів, уникаючи аверсивних стимулів. Процедура тесту включала три етапи: звикання, дослідження, вибору [10]. Реєструвалася тривалість дослідження об'єктів на етапі дослідження та на етапі вибору. Рівень дослідницької активності визначали за сумарною тривалістю дослідження об'єктів на кожному етапі. Стан пам'яті визначався за коефіцієнтом дискримінації – відношенням тривалості дослідження нового об'єкту до тривалості дослідження обох об'єктів [10, 11]. Поведінка тварин у тесті розпізнавання об'єкту фіксувалася за допомогою веб-камери Logitech для уникнення впливу присутності експериментатора на поведінку тварин. Відеофайли з записом поведінкових тестів аналізували в програмі RealTamer v.1.21.

Схема проведення досліду включала моделювання хронічного соціального стресу, який спричинявся повторним досвідом соціальних поразок у щоденних міжсамцевих конфронтаціях впродовж 14 діб. Тварин утримували в пластикових клітках з ґратчастим залізним верхом індивідуально (n=9) або гаремом (один самець утримувався разом із 2–4 самицями). Режим освітлення у віварії був природним. Тварини отримували стандартний харчовий раціон (комбікорм для лабораторних щурів «Вітамекс», Україна) і мали вільний доступ до води та їжі. Проводили індивідуальну розмітку тварин нанесенням номерів на хвості перманентним маркером. Від першого до останнього дня дослідження контролювали масу тіла експериментальних тварин.

Дев'ять щурів масою 200–300 г використовували як інтрудерів в моделі хронічного соціального стресу. Інші дев'ять тварин масою 350–400 г, яких утримували разом із 2–4 самицями, слугували доместиками в моделі хронічного соціального стресу. Надалі впродовж 14 діб щури-інтрудери (n=9) зазнавали впливу хронічного соціального стресу моделі соціальної поразки. З сьомої по чотирнадцяту добу процедури стресування самці щури-інтрудери отримували інтрагастрально корвітин у дозі 1 мг/кг маси тіла тварини [12].

Вибір моделі соціального стресу базувався на наступних критеріях: можливість набути субординантного статусу, тривалість впливу достатня для сформування відповідного поведінкового стереотипу. Зазначеним критеріям відповідає модель соціальної поразки. Ми модифікували розроблену для мишей модель хронічного соціального стресу, у якій стрес спричиняється повторним досвідом соціальних поразок у щоденних міжсамцевих конфронтаціях [13, 14]. Процедура соціального стресу, розпочиналася з п'ятиденної ізоляції щурів-інтрудерів (експериментальних тварин) для зняття попереднього соціального досвіду. У подальшому

упродовж всього часу досліду ці тварини утримувалися індивідуально.

Стрес моделювався щоденними агоністичними взаємодіями між тваринами. За 10 хвилин до початку агоністичних взаємодій з кліток щурів-доместиків відсаджували самок. Кожного дня упродовж 14 діб у затемненій кімнаті, у другій половині доби у клітку до доместика підсаджували інтрудера на 10 хвилин для агоністичних взаємодій. Після цього, у клітку на 20 хвилин встановлювали прозору перфоровану перегородку, що давала можливість візуального, нюхового та слухового, але не фізичного контакту щурів. Кількість атак доместиків та їхня активність контролювалися. Одночасно відслідковували поведінку інтрудерів під час перебування в одній клітці з доместиком.

Через добу після проведення процедури хронічного стресування у щурів-інтрудерів, які отримували інтрагастрально корвітин, у гострих експериментах досліджували жовчносекреторну функцію. Перед оперативним втручанням, необхідним для отримання печінкового секрету, тварин піддавали харчовій депривації, але при цьому вони мали вільний доступ до води. Перед оперативним втручанням кожну тварину зважували та маркували. Для наркотизації використовували тіопентал натрію (АТ «Київмедпрепарат», Україна) в дозі 60 мг/кг. Після лапаротомії канюлювали жовчну протоку і через 30 хвилин стабілізації стану тварини здійснювали впродовж наступних 3 годин гострого досліду забір 18 10-хвилинних проб жовчі. Кожні 3 порції жовчі збирали до одного епендорфа та надалі аналізували вміст різних холатів у кожному 30-хвилинному зразку жовчі. Концентрацію жовчних кислот у 30-хвилинних пробах жовчі визначали за допомогою тонкошарової хроматографічної методики, удосконаленої у відділі загальної фізіології НДІ фізіології імені академіка Петра Богача ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка [15]. Використаний метод дав змогу визначати у жовчі щурів такі фракції жовчних кислот: таурохолеву, таурохенодезоксихолеву і тауродезоксихолеву (у суміші), глікохолеву, глікохенодезоксихолеву і глікодезоксихолеву (у суміші), холеву, хенодезоксихолеву і дезоксихолеву (у суміші).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету програм Statistica 7.0 (StatSoft, США). Результати досліджень мали нормальний розподіл при перевірці їх за тестом Шапіро-Вілка, тому для оцінки вірогідних відмінностей між залежними вибірками використовувався критерій Стьюдента. Результати представлені у вигляді M±m (середнє значення±середньоквадратичне відхилення). Відмінності між групами вважали вірогідними при p≤0,05.

Результати дослідження. Когнітивний тест широко використовується для оцінки функцій гіпокамп-опосередкованої пам'яті у гризунів. Його використовують для оцінки функцій пам'яті та навчання при дослідженні ефектів фармакологічних агентів, ураження специфічних ділянок мозку, зміни його нейрохімії, старіння та розвитку, тощо [16, 17].

Стан пам'яті та навчання самців щурів після хронічного соціального стресу у фазі вибору коефіцієнта дискримінації обох груп достовірно відрізнявся як від очікуваного рівня 0,5 (який би означав відсутність переваги одного з об'єктів) так і від значень коефіцієнта дискримінації, отриманих у фазу дослідження. Виявлено пригнічення здатності до запам'ятовування у щурів, які зазнали соціального стресу, що відобразилося у зменшенні коефіцієнта дискримінації через зниження рівня розпізнавальної пам'яті у цих тварин. У стресованих тварин порівняно з контрольними тваринами у фазу дослідження зростав рівень їх дослідницької активності, що може бути пояснене певною загальною активованістю таких тварин самою процедурою стресування. Однак у фазу вибору вказаний показник статистично не відрізнявся між групою контрольних та стресованих тварин.

Таким чином, соціальний стрес призводить до збільшення рівня загальної активності тварин, але достовірно погіршує процеси розпізнавання та запам'ятовування. Отримані результати когнітивного стресу переконливо свідчать, що при використанні обраного у роботі методу експериментальної соціальної поразки призводить до формування хронічного соціального стресу в щурів, при якому змінюються їх базові когнітивні функції.

У самців щурів, при застосуванні корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу, змінюється склад холатів жовчі порівняно з показниками стресованих тварин. Концентрація тауролітохолевої кислоти з першого по п'ятий зразках жовчі самців, які отримували корвітин при хронічному соціальному стресі була меншою від вмісту цієї жовчної кислоти у жовчі тварин стресованої групи на 82–95% (p <0,05; p <0,01; p <0,001), а в шостій пробі жовчі тварин цієї кислоти не виявлено взагалі (**табл. 1**).

Вміст глікохолевої кислоти у жовчі тварин після застосування корвітину в умовах моделювання хронічного соціального стресу вищий від такого у щурів стресованої групи на 47–75% (p <0,05; p <0,01). А концентрація глікохенодезоксихолевої і глікодезоксихолевої кислот зросла на 50–92% (p <0,05) порівняно з групою стресованих тварин (**табл. 1**).

Кон'югація холатів із таурином і гліцином це один із механізмів детоксикації, а з отриманих результатів бачимо, що корвітин стимулює процеси кон'югації у гепатоцитах стресованих щурів.

Таблиця 1 – Концентрація кон'югованих жовчних кислот у жовчі самців щурів після соціального стресу при застосуванні корвітиину (n=9) та без застосування корвітину (n=9), M±m, мг%

Проби жовчі, час досліду, хв	групи щурів (серія)	таурохолева кислота	таурохенодезоксихолева і тауродезоксихолева кислоти	тауролітохолева кислота	глікохолева кислота	глікохенодезоксихолева і глікодезоксихолева кислоти
1 (30)	стрес	184,4±22,0	100,9±11,6	22,0±8,0	95,1±34,8	10,4±4,9
	стрес + корвітин	183,3±13,4	90,6±15,3	4,0±1,3 p <0,01	139,7±14,2 p <0,01	28,7±4,8 p <0,05
2 (60)	стрес	182,2±23,5	100,9±12,1	21,9±7,4	91,3±32,6	10,14±3,42
	стрес + корвітин	191,9±14,1	93,7±12,0	3,3±1,4 p <0,01	139,7±14,2 p <0,05	28,9±3,3 p <0,05
3 (90)	стрес	168,2±25,8	91,9±10,0	17,0±6,2	82,5±29,4	12,2±4,8
	стрес + корвітин	191,8±11,0	93,3±9,0	2,5±1,4 p <0,05	140,5±7,6 p <0,01	29,2±4,8 p <0,05
4 (120)	стрес	139,3±42,8	77,7±19,4	11,5±8,6	72,8±26,5	11,9±4,3
	стрес + корвітин	187,0±5,4 p <0,01	88,9±7,3	1,5±1,3 p <0,01	127,3±7,4 p <0,05	26,7±4,4 p <0,05
5 (150)	стрес	127,2±44,8	74,7±16,0	8,7±8,2	65,8±21,9	12,6±5,0
	стрес + корвітин	167,9±12,7	81,5±7,8	0,4±1,0 p <0,001	111,6±6,8 p <0,05	24,1±2,4 p <0,05
6 (180)	стрес	126,4±45,0	69,0±13,8	9,6±5,8	59,5±19,2	11,5±5,1
	стрес + корвітин	150,7±11,2	76,5±7,4	0	89,5±12,7 p <0,05	17,3±1,4 p <0,05

У жовчі тварин, яким вводили корвітин на тлі стресу, порівняно зі стресованими тваринами, концентрація холевої кислоти зросла на 30–70% (p <0,05; p <0,01; **табл. 2**).

Особливо слід відзначити, що у самців щурів в умовах моделювання хронічного соціального стресу при застосуванні корвітину зменшений вміст літохолевої кислоти у жовчі порівняно зі стресованою групою на 83–97% (p <0,05; p <0,01; **табл. 2**).

Обговорення результатів дослідження. Отримані результати підтверджують дослідження, проведені Vovkun T. та співавторами [12] про посилення процесів кон'югації жовчних кислот у щурів при застосуванні такого флавоноїду як корвітин.

Холева кислота належить до так званих первинних жовчних кислот, що безпосередньо синтезуються ферментативними системами гепатоцитів з холестерину [3, 18]. Її концентрація відображає інтенсивність перебігу синтетичних енергозалежних процесів у клітинах печінки [18]. Наші дослідження показують, що за умов хронічного соціального стресу вміст холевої кислоти в жовчі щурів-інтрудерів зменшувався, а при корекції корвітином патологічного стану він наближався до контрольних показників.

Таблиця 2 – Концентрація вільних жовчних кислот у жовчі самців щурів після соціального стресу при застосуванні корвітиину (n=9) та без застосування корвітину (n=9), M±m, мг%

Проби жовчі, час досліду, хв	групи щурів (серія)	холева кислота	хенодезоксихолева і дезоксихолева кислоти	літохолева кислота
1 (30)	стрес	13,1±2,6	9,5±1,5	4,2±1,1
	стрес + корвітин	17,7±4,3 p <0,05	10,2±2,1	0,2±0,1 p <0,05
2 (60)	стрес	13,2±2,6	9,9±1,6	4,1±0,8
	стрес + корвітин	17,1±3,1 p <0,05	10,3±2,9	0,2±0,1 p <0,05
3 (90)	стрес	12,2±1,4	9,0±1,4	3,7±0,6
	стрес + корвітин	18,9±3,9 p <0,01	9,6±2,5	0,3±0,1 p <0,05
4 (120)	стрес	10,4±2,0	8,0±1,4	2,7±0,8
	стрес + корвітин	17,6±2,7 p <0,05	8,6±1,8	0,4±0,1 p <0,01
5 (150)	стрес	10,5±2,2	7,6±1,7	2,7±0,8
	стрес + корвітин	14,9±3,0 p <0,05	7,7±1,3	0,5±0,1 p <0,05
6 (180)	стрес	9,5±1,8	7,2±1,5	2,3±0,8
	стрес+ корвітин	9,8±1,5	5,6±1,4	0,3±0,2 p <0,05

Літохолева кислота належить до так званих вторинних жовчних кислот і має значно більш виражені детергентні, а відтак, пошкоджуючі властивості, ніж ди- та тригідроксихоланові первинні жовчні кислоти. У щурів, які не піддавалися хронічному соціальному стресуванню не виявлено ні тауролітохолату, ні літохолату взагалі.

Застосування корвітину істотно зменшує вміст токсичної вторинної жовчної кислоти – літохолату у печінковому секреті стресованих тварин. Це вказує на можливі гепатопротективні властивості корвітину в умовах хронічного соціального стресу у щурів.

Висновки. У самців щурів-інтрудерів, які піддавалися хронічному соціальному стресуванню, порушувався транспорт жовчних кислот у жовч. Внаслідок цього спостерігалося в жовчі стресованих тварин зменшення концентрації вільної холевої кислоти та глікохолатів. Соціальний стрес викликав зміни жовчоутворення, які призводили до зниження солюбілізаційних властивостей жовчі та підвищував ризик літогенезу після завершення впливу хронічного стресу. Застосування корвітину одночасно з моделюванням експериментального соціального стресу нормалізує жовчносекреторну функцію печінки, що вказує на високі потенційні можливості використання корвітину як корегуючого фактору за умов хронічного соціального стресу. Застосований нами в умовах експериментального соціального стресу корвітин певною мірою корегував вміст жовчних кислот у печінці щурів самців, що вказує на здатність цього препарату втручатися в перебіг обміну холатів в клітинах печінки, у механізми транспорту жовчних кислот.

Перспективи подальших досліджень. Хронічний соціальний стрес веде до певних змін співвідношення жовчних кислот у жовчі, що обов'язково слід враховувати при корекції стрес-індукованих патологій. Корекція корвітином стрес-індукованих патологій жовчносекреторної функції печінки потребує подальших ґрунтовних експериментальних досліджень.

References

1. Baraboy VA, Reznikov OG. *Fiziologiya, biokhimiya i psykhologiya stresu* [Physiology, biochemistry and psychology of stress]. Monografiya. K; 2013. 314 p. [Ukrainian]
2. Reznikov AG, Limareva AA. Modulation of Puberty Terms and Sexual Behavior of Rats after prenatal Exposure to Methyldopa, Phenibut, and Stress. *Int J Physiol Pathophysiol*. 2018; 9(1): 27-35. doi: 10.1615/IntJPhysPathophys.v9.i1.40
3. Boyer JL. Bile formation and secretion. *J Comparative Physiol*. 2013; 3(3): 1035-1078. PMid: 23897680. PMCid: PMC4091928. doi: 10.1002/cphy.c120027
4. Jensen MP, Sherlin LH, Askew RL, Fregni F, Witkop G, Gianas A, et al. Effects of non-pharmacological pain treatments on brain states. *Clin Neurophysiol*. 2016; 124: 2016-2024. PMid: 23706958. PMCid: PMC3759647. doi: 10.1016/j.clinph.2013.04.009
5. Silvennoinen R, Quesada H, Kareinen I, Julve J, Kaipiainen L, Gylling H, et al. Chronic intermittent psychological stress promotes macrophage reverse cholesterol transport by impairing bile acid absorption in mice. *Physiolog Rep*. 2015; 3(5): 12-14. PMid: 25969465. PMCid: PMC4463831. doi: 10.14814/phy2.12402
6. Kulyanda OO. Stan antyoksydantnogo zakhystu tvaryn z politravmoyu pislya provedennya kompleksnoyi korektsiyi [The state of antioxidant protection of animals with polytrauma after a comprehensive correction]. *Medychna khimiya*. 2015; 1(17): 104-106. [Ukrainian]
7. Giudetti AM, Testini M, Vergara D, Priore P, Damiano F, Gallelli CA, et al. Chronic psychosocial defeat differently affects lipid metabolism in liver and white adipose tissue and induces hepatic oxidative stress in mice fed a high-fat diet. *FASEB J*. 2019; 33(1): 1428-1439. PMid: 30133327. doi: 10.1096/fj.201801130R
8. Yun-zi L, Wei P, Ji-kuai C, Wen-jun S, Wen-jie Y, Yun-xia W, et al. FoxO1 is a critical regulator of hepatocyte lipid deposition in chronic stress mice. *Peer J*. 2019; 7: 76-78. PMid: 31579588. PMCid: PMC6768057. doi: 10.7717/peerj.7668
9. Ferents NM. Osoblyvosti aktyvnosti transaminaz u krovi ta pechintsi pry eksperymentalniy pnevmoniyi v umovakh immobilizatsiynogo stresu ta vplyv na nykh korvitynu [Features of transamination in blood and participation in experimental pneumonia in the conditions of immobilization stress and influence on them]. *Zdobutky klinichnoyi i eksperymentalnoyi medytsyny*. 2016; 1: 82-84. [Ukrainian]
10. Sinclair JG, Main CD, Lo GF. Spinal vs. supraspinal actions of morphine on the rat tail-flick reflex. *Pain*. 1988; 33(3): 357-362. doi: 10.1016/0304-3959(88)90296-5
11. Carlini VP. The object recognition task: a new proposal for the memory performance study. *IntechOpen Access Publisher*. 2011; 27-43. doi: 10.5772/14667
12. Vovkun TV, Yanchuk PI, Shtanova LY, Veselskyy SP, Shalamay AS. Exocrine function of the liver in rats with exposure to corvitin. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2016; 62(3): 30-38. PMid: 29569883. doi: 10.15407/fz62.03.030
13. Kudryavtseva N. A sensory contact model for the study of aggressive and submissive behavior in male mice. *Aggressive Behavior*. 1991; 17(5): 285-291. doi: 10.1002/1098-2337(1991)17:5<285::AID-AB2480170505>3.0.CO;2-P

14. Horid'ko TM, Kosiakova HV, Berdyshev AG, Meged OF, Gudz EA, Onopchenko OV, et al. Antistress effects of n-stearoylethanolamine in rats with chronic social stress. *Ukr Biochem J.* 2017; 89(4): 68-76. doi: 10.15407/ubj89.04.068
15. Patent 1624322 Ukraine, MPK G01N 33/50, A 1. Sposob opredelenyja zhelchnyyh kyslot v byologycheskyh zhydkostjah [Method for determination of bile acids in biological fluids] / Veselsky SP, Lyashchenko PS, Luk'janenko YA. (UA); zayavnik i vlasnik patentu Kievskiy gosudarstvennyy universitet imeni Tarasa Shevchenko MOZ Ukraine (UA). № 4411066/14; zayavl 25.01.88; opubl 30.01.91. Byul № 4.
16. Bhatia SN, Toner M, Foy BD, Rotem A, O'Neil KM, Tompkins RG, et al. Zonal Liver Cell Heterogeneity: Effects of Oxygen on Metabolic Functions of Hepatocytes. *J Cell Eng*. 1996; 1: 125-135.
17. Antunes M, Biala G. The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cognitive processing*. 2012; 13(2): 93-110. PMid: 22160349. PMCid: PMC3332351. doi: 10.1007/s10339-011-0430-z
18. Liashevych AM, Tubalceva II, Reshetnik YM, Bondarenko OV, Veselsky SP, Makarchuk MY. Influence of experimental chronic social stress on bile acids content in the bile of male rats. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2017; 63(4), 24-29. doi: https://doi.org/10.15407/fz63.04.024

УДК 542.943.2:547.93:599.323.4

ВЛИЯНИЕ КОРВИТИНА НА СОСТАВ ХОЛАТОВ ЖЕЛЧИ САМЦОВ КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА

Ляшевич А. М., Лупаина И. С., Макарчук Н. Ю.

Резюме. В последние годы возрастает актуальность создания универсально-эффективных и безопасных корректоров нарушений желчносекреторной функции печени. Поиск препаратов, которые эффективно и без ограничивающего побочного действия корректировали бы уровень холестерина в крови и его обмен в печени, является актуальной научной задачей.

Поэтому *целью работы* стало исследование возможности применения корвитина для коррекции стресс-индуцированных нарушений желчносекреторной функции печени самцов крыс.

Материал и методы. В экспериментах на беспородных самцах крыс исследовали изменения желчнокислотного состава желчи при хроническом социальном стрессе (социальные поражения в ежедневных конфронтациях между самцами, 14 суток) при применении корвитина (1 мг/кг, интрагастрального, 7 суток). Хронический социальный стресс создавали ежедневными агонистическими взаимодействиями между животными. Также исследовали состояние памяти и уровень исследовательской активности в тесте распознавания объектов (когнитивный тест). Методом тонкослойной хроматографии в желчи определяли основные фракции желчных кислот: конъюгированных – таурохолевой, таурохенодезоксихолевой и тауродезоксихолевой, гликохолевой, гликохенодезоксихолевой и гликодезоксихолевой; и свободных – холевой, хенодезоксихолевой и дезоксихолевой кислот.

Результаты и выводы. Хронический социальный стресс приводит к незначительному увеличению уровня общей активности подопытных животных, но достоверно ухудшает процессы распознавания и запоминания. Социальный стресс существенно подавляет процессы, которые обеспечивают синтез, биотрансформацию и транспорт желчных кислот в желчь. Также хронический социальный стресс вызывает изменения желчеотделения, которые приводят к снижению солюбилизационных свойств желчи, и повышает риск литогенеза. Применение же корвитина одновременно с моделированием экспериментального социального стресса нормализует желчносекреторную функцию печени самцов крыс, что указывает на высокие потенциальные возможности использования корвитина как корректирующего фактора в условиях хронического социального стресса. Коррекция корвитином стресс-индуцированных патологий желчносекреторной функции печени требует дальнейших фундаментальных экспериментальных исследований.

Ключевые слова: печень, желчь, холаты, корвитин, модель социального поражения.

UDC 542.943.2:547.93:599.323.4

The Influence of Corvitin on the Cholates Content in the Male Rats' Liver under the Conditions of Chronic Social Stress

Liashevych A. M., Lupaina I. S., Makarchuk M. Yu.

Abstract. The creation of universally effective and safe correctors of biliary secretion disorders is becoming more timely. There is an urgent need for scientists to find drugs that would correct blood cholesterol levels and metabolism in liver effectively and without limiting side effects.

The purpose of the study was to investigate the possibility of using corvitin to correct stress-induced biliary disorders of the liver of male rats.

Materials and methods. The article looks at recent research dealing with changes in the bile acid composition of outbred male rats' bile under chronic social stress (social defeat in daily male confrontations, 14 days) when using Corvitin (1 mg/kg, intragastrically, 7 days). Chronic social stress was created by daily agonistic interactions between animals. The state of memory and the level of research activity in the object recognition test (cognitive test) were also studied. The main fractions of conjugated bile acids (taurocholic, taurohenodeoxycholic and taurodeoxycholic, glycocholic, glycochenodeoxycholic and glycodeoxycholic and free ones – cholic, chenodeoxycholic and deoxycholic) were determined by the method of thin layer chromatography of bile.

Results and discussion. Chronic social stress leads to a slight increase in the overall activity of the experimental animals, but significantly impairs the processes of recognition and memory. Social stress significantly inhibits the processes that ensure the synthesis, biotransformation and transport of bile acids in the bile. Also, chronic social stress causes changes in bile production, which reduce the solubilization properties of bile and increase the risk of lithogenesis.

Conclusion. The use of Corvitin simultaneously with the simulation of experimental social stress normalized the biliary secretory function of the liver, which indicates a high potential for the use of Corvitin as a corrective factor in chronic social stress. Corvitin used by us in the conditions of experimental social stress to some extent corrected the content of bile acids in the liver of male rats, which indicates the ability of this drug to interfere with the metabolism of cholate in liver cells, in the mechanisms of bile acid transport. Correction of stress-induced pathologies of liver bile-secretory function by Corvitin requires further thorough experimental studies.

Keywords: liver, bile, cholates, Corvitin, social defeat model.

ORCID and contributionship:
Alona M. Liashevych : 0000-0002-3939-7493 [A, B, C, D]
Iryna S. Lupaina : 0000-0001-6238-2786 [B, E]
Mykola Y. Makarchuk : 0000-0002-0982-3463 [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
Alona M. Liashevych
Zhytomyr, Zhytomyr Ivan Franko State University,
Department of Medical and Biological Disciplines
40, Velyka Berdychivska St., Zhytomyr 10002, Ukraine
tel: +380630502230, e-mail: lam88leona2@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/jmbs06.04.193
УДК 612.61:613,632:546,81]-042,3:616.697
Островська С. С.[1,2], Шаторна В. Ф.[1],
Слесаренко О. Г.[2], Герасимчук П. Г.[2], Топка Е. Г.[2],
Алексєєнко З. К.[2], Люлько І. В.[2], Коссе В. А.[2]

ВПЛИВ СВИНЦЮ НА РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЧОЛОВІКІВ

[1]Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна
[2]Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини, Дніпро, Україна

В огляді представлені дані про вплив свинцю (Pb) на репродуктивну функцію чоловіків. Про порушення чоловічої фертильності свідчать такі показники як низьке лібідо, низький обсяг сперми і кількість сперматозоїдів, збільшення їх аномальної морфології, зниження їх рухливості. Несприятливий вплив Pb на чоловічу репродуктивну функцію, особливо при низьких дозах (<10 мкг/дл), на даний час вивчено недостатньо. Ризик отруєння Pb безпосередньо пов'язаний не тільки зі збільшенням концентрації, але й з тривалістю впливу металу. Існує ряд можливих шляхів зниження чоловічої фертильності під впливом Pb. Активність ферментів, таких як лужна фосфатаза і натрій-калієва АТФ-аза, які безпосередньо взаємодіють зі статевими гормонами, знижується в репродуктивних органах щурів, які зазнали впливу Pb.

Вплив Pb також порушує гормональний фон регуляції сперматогенезу, в основному через вісь гіпоталамус-гіпофіз-тестостерон, потім знижує вироблення і якість сперми в сім'яних канальцях яєчок. Pb при цьому діє як ендокринний руйнівник, впливаючи на гормони, відповідальні за виробництво сперми. Репродуктивна токсичність Pb пов'язана також з надмірним генеруванням активних форм кисню, оскільки окисний стрес, викликаний Pb, причетний до аномальних функцій сперматозоїдів і чоловічого безпліддя. Показано, що можна знизити рівень Pb в організмі за допомогою таких методів, як хелатотерапія, наноінкапсуляція, використання N-ацетилцистеїну. Ряд антиоксидантів також допомагає виводити Pb з організму, проте більш доцільним є запобігання прямому впливу токсикантів, що знецінює майбутні негативні наслідки.

Заключення. Стратегії лікування неоднаково ефективні для кожної людини через різницю - від генетичних чинників до навколишнього середовища і дієти. Також дослідження показують, що негативний вплив на сперматогенез може бути оборотним у дорослих людей після припинення впливу Pb. Видається раціональним призначати антиоксиданти особам, які страждають аномальними параметрами сперматозоїдів і безпліддям через вплив Pb.

Ключові слова: токсичність свинцю, репродуктивна функція чоловіків.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри медичної біології «Розвиток і морфофункціональний стан органів і тканин експериментальних тварин і людей в нормі, в онтогенезі під впливом зовнішніх факторів», № держ. реєстрації 0111U009598.

Вступ. Важкі метали є найбільш поширеними забруднювачами навколишнього середовища, і становлять загрозу для здоров'я людини і його репродуктивної функції зокрема. Такі метали як свинець, кадмій, ртуть та інші ксенобіотики шкідливо впливають на репродуктивне здоров'я населення, результатом якого є зниження фертильності у чоловічої частини населення, яке за останні десятиліття значно збільшилося.

Метою роботи було дослідження шкідливого впливу свинцю на фертильність чоловіків, і експериментальні дослідження на тваринах.

Свинець (Pb) як токсичний важкий метал, що не піддається біологічному розкладанню, має здатність накопичуватися в організмі, що робить його серйозною загрозою для здоров'я людей і тварин. Протягом тривалого часу токсичні рівні Pb залишалися невизначеними. Загальний вміст Pb в організмі людини залежить від навколишнього середовища, віку і роду занять. Підраховано, що у людини з масою тіла 70 кг міститься в середньому 120 мг Pb, з яких 0,2 мг/л - в крові, 5-50 мг/кг - в кістках і 0,2-3 мг/кг - в інших тканинах. Центр по контролю і профілактиці захворювань (США) встановив стандартні підвищені рівні Pb в крові для дорослих людей - 10 мкг/дл. Хоча численні дослідження на тваринах і людях з високими експозиціями впливу Pb зазвичай підтверджують його несприятливу роль на репродуктивну функцію людини, однак інформація про вплив низьких, екологічно реалістичних, концентрацій впливу Pb на репродуктивні результати чоловіків обмежена. Є дані щодо впливу низьких рівнів Pb на такі показники чоловічої фертильності як якість сперми та показники репродуктивних гормонів, і надані підтверджуючі результати цих експериментальних

і професійних досліджень. Обговорюються потенційно модифікуючі ефекти генетичних поліморфізмів на ці асоціації. Докази впливу низької експозиції важких металів найбільш переконливими є для Pb і кадмію [1, 2].

У більшості випадків отруєння Pb залишається безсимптомним. Документально підтверджено, що у дорослих 20-70% проковтнутого Pb потрапляє в кров, в той час як майже 100% вдихуваного Pb потрапляє в кровотік. Рівень Pb в крові досі залишається одним з основних критеріїв виміру ступеня отруєння Pb. У дослідженні, проведеному за участю провідних фахівців Великобританії, Бельгії та Італії, вивчалися зразки сперми. Результати показали зниження середньої концентрації сперматозоїдів (СП) на 49% у чоловіків з експозицією Pb в крові >50 мкг/100 мл з імовірним порогом впливу 44 мкг/100 мл. Є результати дослідження погіршення хроматину СП у чоловіків з найвищою концентрацією Pb в крові [3]. У ряді досліджень автори прийшли до висновку, що у чоловіків рівень Pb в крові >40 мкг/дл призводить до порушення репродуктивних функцій, про що свідчать такі показники як низьке лібідо, низький обсяг сперми і кількості СП, збільшення аномальної морфології СП та зниження їх рухливості. Навіть при низькому рівні впливу Pb на робітників металургійної промисловості визначається зниження концентрації, рухливості і життєздатності сперми. Pb, ймовірно, викликає ушкодження на рівні яєчок і, в другу чергу, змінює гіпоталамо-гіпофізарно-гонадную вісь. Pb також цитотоксичний для клітин Сертолі. В дослідженні бельгійських робітників плавильних заводів надмірна кількість Pb призвела до невідповідного перевиробництва інгібіна В, який є маркером пошкодження клітин Сертолі [4]. Таким чином, доцільні подальші дослідження за участю чоловіків для більш чіткого уявлення про безпечні рівні впливу Pb [5].

Проведено систематичний огляд і метааналіз рівня Pb в крові і чоловічих репродуктивних гормонів. Учасники дослідження були в віці від 25 до 45 років. Чоловіки-службовці, що професійно піддавалися дії Pb, демонстрували значно вищий рівень Pb в крові, більш низьку кількість СП, їх погану рухливість і більш високі рівні пролактину в сироватці в порівнянні з чоловіками, що не піддавалися впливу Pb. Встановлено, що вплив Pb на робочих місцях згубно позначається на чоловічій репродуктивній функції, викликає ушкодження гонад, на що вказує зниження у них кількості СП, і нейроендокринні порушення з наявністю більш високих рівнів пролактину [6].

Pb вражає репродуктивну систему у чоловіків і жінок, будучи причиною безпліддя, яке вважається глобальною проблемою охорони здоров'я, і від якої страждають 8-12% подружніх пар. Чоловічі фактори вважаються основною причиною безпліддя у 40% безплідних пар і сприяють виникненню цього стану в поєднанні з жіночими факторами ще в 20% випадків [7, 8].

Докладно розглядаються механізми того, як Pb викликає чоловіче безпліддя. Автори цитованої роботи вважають, що більша частина чоловічого безпліддя невідомої етіології може бути пов'язана з різними впливами Pb як в навколишньому середовищі, так і на роботі [7, 8]. Репродуктивні ефекти Pb складні і, ймовірно, пов'язані з декількома шляхами, не всі з них є повністю дослідженими. До теперішнього часу остаточно не встановлено, чи пов'язані репродуктивні проблеми чоловіків під впливом Pb з порушенням функції репродуктивних гормонів, чи ці проблеми відбуваються під прямим впливом Pb на гонади, або і тим і іншим. Це пов'язано з тим, що Pb, особливо в великих кількостях, негативно впливає на більшість органів людини.

Бар'єр між кров'ю і яєчками може захистити клітини яєчок від прямої дії високих рівнів Pb в крові. З огляду на широкий спектр токсичності Pb передбачається, що основний вплив на репродуктивну функцію чоловіків, ймовірно, відбувається за рахунок зміни репродуктивної гормональної вісі і гормонального контролю сперматогенезу, а не за рахунок прямого токсичного впливу на сім'яні канальці. Якщо концентрація Pb в крові нижче прийнятого в даний час стандарту захисту робітників, вона може, як і раніше, негативно впливати на чоловічу фертильність. Перспективними є дослідження, націлені на встановлення більш конкретних зв'язків між впливом Pb (особливо при низьких рівнях) і подальшим чоловічим безпліддям. Актуальним є дослідження впливу Pb на зниження показників чоловічої фертильності, що грунтуються не тільки на зміні гормональної вісі, але й впливають на зміни характеристик СП у тих суб'єктів, що зазнали впливу токсиканту [9].

У більшості робіт приділяється багато уваги впливу Pb на зниження показників чоловічої репродукції, засноване на змінах загальних характеристик сперматогенезу, таких як: зниження лібідо, аномальний сперматогенез, зниження рухливості і кількості СП, їх хромосомні пошкодження, аномальна функція простати, зміни рівня тестостерону в сироватці, безпліддя, підвищені рівні Pb в крові на 12,5 мкг/дл у порівнянні з 6,0 мкг/дл серед безплідних чоловіків в порівнянні з фертильними суб'єктами відповідно [10].

Дослідження несприятливого впливу Pb на чоловічу репродуктивну функцію, особливо при низьких дозах (<10 мкг/дл), лишається актуальним. Крім того, ризик отруєння Pb безпосередньо

пов'язаний не тільки зі збільшенням концентрації, але і з тривалістю впливу металу.

Виявлено, що низькі дози Pb значно знижують кількість СП в придатку яєчка мишей, в той час як високі дози знижують як кількість, так і відсоток рухомих СП, а також призводять до збільшення відсотка аномальних СП в придатку яєчка. Повідомляється про зниження рівня тестостерону в сироватці, вироблення кількості інтратестикулярних СП в групах мишей, які отримували Pb. При дослідженні оборотності токсичного впливу Pb на репродуктивну функцію, було встановлено, що показники сироваткового тестостерону і сперми нормалізувалися в кінці періоду відновлення у тварин препубертатного віку, але не у тварин в період статевого дозрівання. Доведено, що препубертатні тварини менш чутливі до токсичного впливу Pb, ніж ті, вплив на яких проводили після початку статевого дозрівання, при цьому на 80% знижувався рівень тестостерону в плазмі і яєчках, і на 32% - рівень лютеїнізуючого гормону (ЛГ), в плазмі спостерігалося різке зниження співвідношення тестостерон/ЛГ [11].

Епідеміологічні дослідження свідчать про те, що у чоловіків-робітників рівні Pb в крові від 10 до понад 40 мкг/дл збільшують ризик отруєння. Так дослідження за участю більше 4000 робітників з рівнем Pb в крові вище 25 мкг/дл продемонструвало зниження кількості дітей в парах у порівнянні з 5000 контрольних суб'єктів [12].

Існує ряд можливих шляхів пояснення того, як вплив Pb може знизити чоловічу фертильність. Наприклад, множинні ізоформи кальцієвих і калієвих каналів в сім'яниках і СП людини можуть бути залучені в ранні події акросомних реакцій. Крім того, активність деяких ферментів, таких як лужна фосфатаза і натрій-калієва АТФаза, знижується в репродуктивних органах щурів, які зазнали впливу Pb [13].

Вплив Pb може викликати порушення ендокринної системи та гормональний дисбаланс у людей, що призводить до згубних наслідків для репродуктивної системи навіть при низьких дозах. Однак механізми дії Pb залишаються невідомими. Досліджували взаємодію Pb з хоріонічним гонадотропіном людини (ХГЧ) як можливий механізм його репродуктивної токсичності за допомогою спектроскопічної техніки. Результати показали, що ацетат Pb змінює вторинну структуру ХГЧ за рахунок розпушення і руйнування скелета ХГЧ, що призводить до зниження його біоактивності. У цитованій роботі представлено також пряму взаємодію Pb зі статевими гормонами, і отриманий можливий механізм його впливу на репродуктивну токсичність на молекулярному рівні.

Припускається, що затримка в розвитку патерна секреції гормону росту гіпофіза, специфічного для статі, призводить до ефектів Pb на зріст тіла, ніж до стійкого дефекту в розвитку. Тривала дія низьких доз на щурів змінює систему передачі сигналів між гіпоталамусом і гіпофізом у самців. Ця передача сигналів порушується при тривалому впливі Pb, змінюючи тим самим систему гонадотропін-рилізинг-гормону (ГнРГ) у самців щурів. Відповідно до широких спектрів впливу Pb в різних концентраціях на репродуктивні гормони з пріоритетом на гормони росту, розвиток і функції статевих органів і сперматогенез, вплив Pb на чоловічу репродуктивну систему, швидше за все, порушує гормональний фон регуляції, в основному через вісь гіпоталамус-гіпофіз-тестостерон, потім знижує вироблення сперми в сім'яних канальцях яєчок [14].

Чоловіче безпліддя, незалежно від етіопатологічного механізму, найчастіше проявляється аномальними параметрами сперми. Показано, що токсичні метали, включаючи Pb, діють як ендокринні руйнівники, і впливають на гормони, відповідальні за виробництво сперми [15, 16].

Інша проблема репродуктивної токсичності Pb пов'язана з надмірним генеруванням активних форм кисню (АФК), оскільки окиснювальний стрес (ОС), викликаний важкими металами, в тому числі Pb, причетний до аномальних функцій СП і чоловічого безпліддя [17].

Був зроблений висновок про те, що підвищений рівень Pb, підвищене перекисне окиснення ліпідів і виснаження запасів антиоксидантів пов'язані з аномальними функціями СП у обстежених чоловіків [18].

Таким чином, оскільки Pb не відіграє фізіологічну роль в організмі, навіть незначні його рівні, наведені в огляді, можуть викликати токсичність. Однак гарна новина полягає в тому, що цей ефект можна повернути назад і знизити рівень Pb в організмі за допомогою ряду методів, що зараз використовуються. Серед них виділяються хелатотерапія, наноінкапсуляція, використання N-ацетилцистеїну. Ряд антиоксидантів також допомагає виводити Pb з організму, проте краще запобігати прямому впливові токсикантів, що знецінює майбутні наслідки. Також важливим є інформування дітей від батьків про токсичність Pb та попередження випадкового отруєння. Стратегії лікування не однаково ефективні для кожної людини через різницю від генетичних чинників до навколишнього середовища і дієти. Крім того, дослідження показують, що негативний вплив на сперматогенез може бути оборотним у дорослих після припинення впливу Pb [19].

Заключення. Навіть при низькому рівні впливу Pb здатен викликав у робітників, що з ним стикаються, зниження концентрації, рухливості і життєздатності сперми. Надмірні рівні Pb призводять до невідповідного перевиробництва інгібіну В, який є маркером пошкодження клітин Сертолі. Pb викликає ушкодження на рівні яєчок і змінює гіпоталамо-гіпофізарно-гонадную вісь, що визначається як репротоксичність.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується встановити більш конкретні зв'язки між впливом Pb (особливо при низьких рівнях) на зниження фертильності і чоловічим безпліддям.

References

1. Wirth JJ, Mijal RS. Adverse effects of low-level heavy exposure on male reproductive function. *Syst Biol Reprod Med*. 2010; 56(2): 147-167. PMID: 20377313. doi: 10.3109/19396360903582216
2. Pizent A, Tariba B, Živković T. Reproductive toxicity of metals in men. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2012; 63(1): 35-46. PMID: 22548851. doi: 10.2478/10004-1254-63-2012-2151
3. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Case Studies in Environmental Medicine (CSEM) Lead Toxicity.* Atlanta US: Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2010.
4. Krzastek SC, Farhi J, Gray M, Smith RP. Impact of environmental toxin exposure on male fertility potential. *Transl Androl Urol*. 2020; 9(6): 2797-2813. PMID: 33457251. PMCID: PMC7807371. doi: 10.21037/tau-20-685
5. Gidlow D.A. In-depth review: lead toxicity. *Occup Med (Lond)*. 2015; 65: 348-356. PMID: 26187801. doi: 10.1093/occmed/kqv018
6. Balachandar R, Bagepally B.S, KalahasthiR, M. Haridoss. Blood lead levels and male reproductive hormones: A systematic review and meta-analysis. *Toxicology.* 2020; 443: 152574. PMID: 32860866. doi: 10.1016/j.tox.2020.152574
7. Sachdeva C, Thakur K, Sharma A, Sharma KK. Lead: Tiny but Mighty Poison. *Indian J Clin Biochem*. 2018; 33(2): 132-146. PMID: 29651203. PMCID: PMC5891462. doi: 10.1007/s12291-017-0680-3
8. Ghafouri-Fard S, Shoorei H, Mohaqiq M, Tahmasebi M, Seify M, Taheri M. Counteracting effects of heavy metals and antioxidants on male fertility. *Biometals.* 2021; 34: 439-491. PMID: 33761043. doi: 10.1007/s10534-021-00297-x
9. Mohsen V, Derek R.S, Ping-Chi H. How does lead induce male infertility? *Iran J Reprod Med*. 2011; 9(1): 1-8. PMID: 25356074. PMCID: PMC4212138
10. Flora G, Gupta D, Tiwari A. Toxicity of lead: A review with recent updates. Interdiscip. *Toxicol.* 2012; 5(2): 47-58. PMID: 23118587. PMCID: PMC3485653. doi: 10.2478/v10102-012-0009-2
11. Wadi S, Ahmad G. Effects of lead on the male reproductive system in mice. *J Toxicol Environ Health A*. 1999; 56(7): 513-521. PMID: 10201637. doi: 10.1080/009841099157953
12. Sallmen M, Lindbohm ML, Nurminen M. Paternal exposure to lead and infertility. *Epidemiology.* 2000; 11(2): 148-152. PMID: 11021611. doi: 10.1097/00001648-200003000-00011
13. Batra N, Nehru B, Bansal MP. Influence of lead and zinc on rat male reproduction at 'biochemical and histopathological levels'. *J Appl Toxicol*. 2001; 21(6): 507-512. PMID: 11746199. doi: 10.1002/jat.796
14. Zhang H, Liu Y, Zhang R, Liu R, Chen Y. Binding mode investigations on the interaction of lead (II) Acetate with human chorionic gonadotropin. *J Phys Chem B.* 2014; 118(32): 9644-9650. PMID: 25096834. doi: 10.1021/jp505565s
15. Winters BR, Walsh TJ. The epidemiology of male infertility. *J Urol Clin North Am.* 2014; 41(1): 195-204. PMID: 24286777. doi: 10.1016/j.ucl.2013.08.006
16. Wani AL, Ara A, Usmani JA. Lead toxicity: a review. *Interdiscip Toxicol*. 2015; 8(2): 55-64. PMID: 27486361. PMCID: PMC4961898. doi: 10.1515/intox-2015-0009
17. Nsonwu-Anyanwu AC, Ekong ER, Offor SJ, Awusha OF, Orji OC, Umoh EI, et al. Heavy metals, biomarkers of oxidative stress and changes in sperm function: A case-control study. *Int J Reprod BioMed*. 2019; 17(3): 163-174. PMID: 31435598. PMCID: PMC6661137. doi: 10.18502/ijrm.v17i3.4515
18. Agarwal A, Virk G, Ong C, Du Plessis S. Effect of Oxidative Stress on Male Reproduction. *World J Men's Health*. 2014; 32(1): 1-17. PMID: 24872947. PMCID: PMC4026229. doi: 10.5534/wjmh.2014.32.1.1
19. Asadi N, Bahmani M, Kheradmand A, Kopaei MR. The Impact of Oxidative Stress on Testicular Function and the Role of Antioxidants in Improving it: A Review. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11(5): IE01-IE05. PMID: 28658802. PMCID: PMC5483704. doi: 10.7860/JCDR/2017/23927.9886

УДК 612.61:613,632:546,81]-042,3:616.697

ВЛИЯНИЕ СВИНЦА НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ МУЖЧИН

Островская С. С., Шаторная В. Ф., Слесаренко Е. Г., Герасимчук П. Г., Топка Е. Г., Алексеенко З. К., Люлько І. В., Коссе В. А.

Резюме. В обзоре представлены данные о воздействии свинца (Pb) на репродуктивную функцию мужчин. О нарушении мужской фертильности свидетельствуют такие показатели как низкое либидо, низкий объем спермы и количество сперматозоидов, увеличение их аномальной морфологии, снижение их подвижности. Неблагоприятное воздействие Pb на мужскую репродуктивную функцию, особенно при низких дозах (<10 мкг/дл), до сих пор не изучено должным образом. Риск отравления Pb напрямую связан не только с увеличением концентрации, но и с продолжительностью воздействия металла. Существует ряд возможных путей того, как Pb снижает мужскую фертильность. Так, активность щелочной фосфатазы и натрий-калиевой АТФ-азы, которые напрямую взаимодействуют с половыми гормонами, снижается в репродуктивных органах крыс, подвергшихся воздействию Pb. Влияние Pb также нарушает гормональный фон регуляции сперматогенеза, в основном через ось гипоталамус-гипофиз-тестостерон, затем снижает выработку и качество спермы в семенных канальцах яичек. Pb при этом действует как эндокринный разрушитель, влияя на гормоны, ответственные за производство спермы. Репродуктивная токсичность Pb связана также с чрезмерным генерированием активных форм кислорода, так как окислительный стресс, вызванный Pb, причастен к аномальным функциям сперматозоидов и мужскому бесплодию. Показано, что можно снизить уровень Pb в организме с помощью ряда методов, таких как хелатотерапия, наноинкапсуляция, использование N-ацетилцистеина. Некоторые антиоксиданты также помогают выводить Pb из организма, однако целесообразней предотвратить прямое влияние токсикантов, что обесценивает будущие негативные последствия.

Заключение. Стратегии лечения неодинаково эффективны для каждого человека из-за различий - от генетических факторов до окружающей среды и диеты. Также исследования показывают, что негативное влияние на сперматогенез может быть обратимым у взрослых людей после прекращения воздействия Pb. Считается рациональным назначать антиоксиданты лицам, которые страдают аномальными параметрами сперматозоидов и бесплодием из-за влияния Pb.

Ключевые слова: токсичность свинца и репродуктивная функция мужчин.

UDC 612.61:613,632:546,81]-042,3:616.697

Impact of Lead on Reproductive Health of Men

Ostrovska S. S., Shatorna V. F., Slesarenko O. G., Gerasymchuk P. G., Topka E. G., Alekseenko Z. K., Lyulko I. V., Kosse V. A.

Abstract. Lead does not succumb to biological decomposition, and its ability to accumulate in the body makes it a serious threat to the health of people and animals, while affecting the reproductive function. In most cases, poisoning with lead remains asymptomatic. In a number of studies the authors concluded that in men the level of lead in the blood more than >40 μg/dL leads to the disorder of reproductive functions, such as low libido, a small sperm volume, the amount of spermatozoa, an increase in the abnormal morphology of spermatozoa and decrease in their motility. Male factors are considered the main cause of infertility in 40% of infertile couples and contribute to the emergence of this state in combination with female factors in 20% of cases. The mechanisms of how lead causes male infertility are covered in depth. It is assumed that the basic effect on the reproductive function of men is likely to occur due to changes in the reproductive hormonal axis and hormonal control of spermatogenesis, and not due to direct toxic effects on the seminiferous tubules. The adverse effect of lead on the male reproductive function, especially at low doses (<10 μg/dl), has not been studied properly yet. The risk of lead poisoning is directly connected not only with an increase in concentration, but also with the duration of the impact of metal. There are a number of possible ways of how exposure of lead reduces male fertility. Lead, most likely, impairs the endocrine profile of regulation, mainly through the axis of the hypothalamus-pituitary testosterone, hereafter reduces the production of sperm in the seminiferous tubules of the testicles. At the same time, it acts as an endocrine destroyer, affecting hormones responsible for the production of sperm. In addition to changes in the reproductive hormone axis and hormonal control of spermatogenesis, the activity of enzymes, such as alkaline phosphatase and potassium-sodium ATP-ase, direct toxic effects on the seminiferous tubules, the exposure time of the metal and its dose affect male infertility. Another problem associated with the reproductive toxicity of lead is determined by the excessive generation of the reactive oxygen species. It is known that the oxidative stress caused by lead is involved in the abnormal functions of spermatozoa and male infertility. The possibility to decrease lead level in the body using a number of methods, such as chelatotherapy, nano-encapsulation, use of N-acetylcysteine is considered.

Conclusion. Based on animal studies, it seems to be rational to prescribe the corresponding antioxidants to persons suffering from abnormal parameters of spermatozoa and infertility due to the effects of lead. Antioxidants showed a protective effect on spermatogenesis on animal models and reduced reactive oxygen species in sperm and DNA fragmentation in studies in humans. Although there is no final evidence confirming the use of antioxidant additives in men with low fertility to improve fertility rates, it is believed that due to the low cost and a small number of side effects, antioxidants need to be recommended to men with insufficient fertility.

Keywords: lead and reproductive health of men.

ORCID and contributionship:
Svitlana S. Ostrovskaya: 0000-0002-0373-3491[B,D,]
Vera F. Shatorna: [A]
Olena G. Slesarenko: [E]
Petro G. Gerasimchuk: 0000-0002-7109-3086 [B]
Elvira G.Topka: [B]
Zoya K. Alekseenko: [F]
Ivan V. Lyulko: 0000-0001-9386-7751[E]
Valentin A. Kosse: [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
Svitlana S. Ostrovskaya
Dnipro medical institute of conventional and alternative medicine
17, Sevastopolska St., Dnipro 49005, Ukraine
tel. +380675915184, e-mail: dmitnm.1993@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/jmbs06.04.199
УДК 577.18:615.015.8-053.2
Фогел І. І., Кривцова М. В., Бугір Й. Й.

АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ. МАСШТАБИ ТА АКТУАЛЬНІСТЬ ДОСЛІДЖЕНЬ ЦИРКУЛЯЦІЇ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНИХ ІЗОЛЯТІВ СЕРЕД ДІТЕЙ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

Протягом останнього десятиліття явище антибіотикорезистентності мікроорганізмів стає глобальною проблемою для сучасної медицини у всьому світі. Швидкими темпами бактерії набувають стійкості до дії більшості відомих антибіотиків. Бактеріальні інфекції, які раніше легко піддавались лікуванню, на сьогодні в деяких випадках можуть загрожувати життю пацієнта. Резистентні мікроорганізми становлять небезпеку не тільки серед дорослого населення, але й серед дітей. Така тенденція вимагає вкрай обґрунтованого підходу до призначення антибіотичних препаратів дітям, оскільки останні дослідження вказують на збільшення поширення бактерій з генними детермінантами стійкості. Інфекції, викликані резистентними мікроорганізмами, важче піддаються лікуванню та потребують особливих методів та підходів, а особливо в дітей, в яких вибір антибіотичних препаратів є обмеженим.

Мета дослідження – проаналізувати літературні джерела щодо сучасного стану проблеми антибіотикорезистентності, перспективи розвитку в майбутньому, актуальності в педіатричній практиці.

Матеріалами дослідження є публікації національних та зарубіжних авторів. Методи дослідження – аналітичні.

Результати. У даній статті розглянуто проблему антибіотикорезистентності, загальні механізми її формування, дані досліджень поширеності циркуляції стійких штамів в дитячій популяції та їх роль у ініціації стійких бактеріальних інфекцій.

Висновки. Зроблено висновок, що бактерії нечутливі до антибіотиків є досить поширеними серед педіатричної популяції і вже в певних випадках становлять загрозу життю. Дане явище потребує постійного моніторингу з метою виявлення та коректного лікування стійких бактеріальних інфекцій. Є значна кількість штамів, резистентних до антибіотиків першого і другого покоління, що циркулюють серед дітей. В окремих випадках при лікуванні певних станів у педіатрії може дійти до використання антибіотиків резерву, які на даний момент є крайньою межею.

Запобігти швидкому набуттю бактеріями генів резистентності, з однієї сторони, може системна скоординована робота у всьому світі, а з іншої – індивідуальний підхід з визначенням чутливості мікроорганізмів до антибіотиків у кожному конкретному випадку. Актуальним є винайдення нових хімічних сполук, які б володіли бактерицидними властивостями.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, стійкі штами, педіатрія, антибіотики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом науково-дослідної тематики кафедри генетики, фізіології рослин і мікробіології ДВНЗ «Ужгородський національний університет» «Мікробіологічні, біохімічні та біотехнологічні аспекти використання лікарських рослин та продуктів на їх основі щодо антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів в умовах різних біологічних систем», № держ. реєстрації 0120U100516.

Вступ. Антибіотикорезистентність – явище набуття мікроорганізмами стійкості до дії антибіотичних препаратів. Актуальність та серйозність проблеми в повній мірі усвідомлена міжнародною медичною спільнотою. Боротьба з антибіотикостійкістю є пріоритетом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), оскільки одна країна не може самостійно боротися з цим явищем і слабка реакція чи бездіяльність в хоча б одному регіоні вплине на весь світ. ВООЗ розробила та опублікувала документ під назвою «Глобальна стратегія ВООЗ зі стримування антибіотикорезистентності» (WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance). Цим документом закріплено основні напрямки роботи задля стримування розвитку та поширення стійких штамів, а саме зменшення розповсюдження бактеріальних інфекцій, забезпечення дотримання нормативно-правових актів щодо раціонального використання протимікробних препаратів та заохочення виготовлення нових антибіотиків та вакцин [1]. Крім того, для узгодження дій щодо зростаючої глобальної загрози у 2009 році організовано Трансатлантичну цільову групу по дослідженню антимікробної резистентності (Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance/ TATFAR) [2]. Ці заходи, насамперед, мають на меті підвищити рівень обізнаності населення щодо правильності та раціональності використання антимікробних речовин, зменшити швидкість

розповсюдження стійких штамів мікроорганізмів, а відповідно і зменшити спричинену ними смертність. Додатково міжнародна спільнота зацікавлена в тому, щоб запобігти застосуванню препаратів у сільському господарстві та зменшити економічні збитки, яких зазнають держави під час боротьби з нечутливими до антибіотиків мікроорганізмами.

Мета роботи: проаналізувати літературні джерела щодо сучасного стану проблеми антибіотикорезистентності, перспективи розвитку в майбутньому, актуальності в педіатричній практиці.

Матеріал та методи досліджень. Публікації вітчизняних та зарубіжних вчених, аналітичні методи досліджень.

Результати дослідження. Антибіотики – хімічні речовини, що володіють бактеріостатичними або бактерицидними властивостями і використовуються для лікування бактеріальних інфекцій. Першим антибіотичним препаратом став пеніцилін, який мав здатність зупиняти ріст золотистого стафілокока *Staphylococcus aureus* і був виділений з *Penicillium notatum* у 1928 році. Відкривачем був Олександр Флемінг і разом з фармакологом Говардом Флорі та біохіміком Ернст Чейном, які допомогли виділити концентрат діючої речовини і налагодити масове виробництво, в 1945 році вони отримали за це Нобелівську премію [3]. Відкриття антибіотичних препаратів стало революцією в області медицини, лікування бактеріальних інфекцій стало можливим і набагато ефективнішим. Однак, паралельно з цим, на фоні масового і не завжди правильного їх використання, у мікроорганізмів почала розвиватись і стійкість до них – антибіотикорезистентність. У теперішній час відкриття нових антибіотиків не йде в ногу зі зростанням поширеності стійкості до них. Також є дослідження, які стверджують, що історично рівень успіху розробки ліків є низьким і що у першій фазі клінічних випробувань буде затверджено лише один з п'яти антимікробних препаратів [4, 5].

Резистентність до антибіотиків виникла як захисний механізм виживання бактерій в навколишньому середовищі мільйони років тому, головним чином як мутації нуклеїнових кислот *de novo* в бактеріальній хромосомі [6]. Розвиток резистентності є нормальним еволюційним процесом для мікроорганізмів, але він прискорюється селективним тиском, що чиниться при широкому застосуванні антибактеріальних препаратів і значних масштабів дана стійкість набула тільки протягом останнього століття.

Існує 2 види антибіотикорезистентності – природня і набута. Природня стійкість пояснюється відсутністю у мікроорганізму мішені для дії антибіотика. Прикладом природної резистентності є нечутливість мікоплазм до беталактамних антибіотиків через те, що у даних мікроорганізмів відсутня клітинна стінка – основна мішень для дії беталактамів. Природна стійкість зумовлюється властивостями антибіотика, або визначається властивостями даного виду чи роду мікроорганізмів. Наприклад, стійкість грамнегативних бактерій до бензилпеніциліну, бактерій – до протигрибкових, грибів – до антибактерійних препаратів. Природня антибіотикорезистентність є сталою і не залежить від частоти застосування антибактеріальних препаратів [7]. Набута ж стійкість виникає, коли мікроорганізм набуває здатності протистояти дії певного антимікробного агенту, до якого раніше він був сприйнятливим. Це відбувається в результаті мутації генів, що беруть участь в нормальних фізіологічних процесах і клітинних структурах, в результаті отримання чужорідних генів резистентності або комбінації цих двох причин.

Набута антибіотикорезистентність прямо пропорційно залежить від контакту з протимікробними препаратами. Останні чинять селективний тиск на популяції бактерій, вбиваючи сприйнятливі і дозволяючи стійким до даної речовини штамам виживати та розмножуватися. Гени стійкості вертикально передаються дочірнім клітинам, які, в свою чергу, створюють стійку популяцію [8].

Сьогодні виділяють такі основні механізми антибіотикостійкості: виведення антибіотичної речовини з бактеріальної клітини через клітинні канали за рахунок активації ефлюкс-насосів, інактивація антибіотика ензимами (найчастіше β-лактамазами, пеніциліназами, карбапенемазами), зміна проникності зовнішньої клітинної мембрани, зміна рецептора антибіотика або точки прикладання - модифікація мішені дії (більшості випадків через мутації) [9].

Формування антибіотикорезистентності у всіх випадках зумовлене генетично внаслідок набуття нової генетичної інформації, чи зміни рівня експресії власних генів. Мікроорганізми можуть обмінюватися стійкістю під час контакту однієї бактерії з іншою – горизонтальна передача генів. Одним із способів передачі генетичної інформації про резистентність до антибіотиків є бактерійні плазміди. Плазміди – це позахромосомні спадкові детермінанти, незалежні від хромосоми дволанцюгові кільцеподібні молекули ДНК, які здатні до реплікації. Розміри плазмід є в межах від 2 до 600 тис. пар основ. Вони передаються від материнської клітини до дочірніх або можливим є варіант захоплення плазмід бактеріями із зовнішнього середовища. Вони не є обов'язковими структурами бактеріальної клітини, але можуть визначати деякі важливі функції: резистентність до антибіотиків, сульфаніламідних препаратів (R-плазміди, від англ. resistance), здатність до синтезу токсинів

(Ent-плазміда), антигенів, які сприяють адгезії бактерії до клітини організму на початку інфікування, утворення фімбрій. Також плазміди можуть передавати гени, що контролюють синтез особливого типу антибіотичних речовин – бактеріоцинів, які згубно діють на інші бактерії [10, 11].

Перший антибіотикостійкий мікроорганізм було виділено в 1961 році. Ним став метицилінрезистентний золотистий стафілокок (MRSA), який був стійким до більшості антибіотиків групи беталактамів. До кінця 80-хх років MRSA почав зустрічатися у всіх країнах світу. В 1967 році в Австралії виділено першу резистентну до пеніциліну бактерію роду *Streptococcus pneumoniae*, яка є головним збудником пневмоній. Згодом, в 1997 році було виділено ванкоміцинрезистентний *Staphylococcus aureus* - VRSA-штам [12, 13].

Станом на 2013 рік, за даними Центрів з контролю та профілактики захворювань США, інфекції, які викликає стійкий *Streptococcus pneumoniae*, призводять майже до 7 тис. смертей на рік [14]. А загалом, щороку в США трапляється понад 2,8 мільйона резистентних до антибіотиків інфекцій, і в результаті помирає понад 35 000 людей [15].

Загрозу становить і стійкий штам мікобактерії туберкульозу *Mycobacterium tuberculosis.* У 2018 році в 3,4% нових випадків та 18% в тих, які вже раніше лікувались, було виявлено стійкий до рифампіцину збудник [16].

Деякі науковці вважають, що значний вплив на розвиток антибіотикорезистентності матиме і пандемія COVID-19 внаслідок надмірного та подекуди недоцільного призначення антибіотиків [17]. За даними двох окремих досліджень повідомляється про зараження вторинними бактеріальними інфекціями тільки від 1 до 10 % пацієнтів з COVID-19 [18]. Однак, незважаючи на відносно низьке їх підтвердження, антибіотикотерапію отримували приблизно 45% хворих [19].

Якщо не намагатися вирішити цю проблему, то беручи до уваги темп її розвитку, вже в 2050 році від повністю контрольованих раніше інфекцій буде помирати 10 мільйонів населення, що в 14 разів більше, аніж сьогодні. Для порівняння – онкологічні захворювання щороку забирають 8,2 мільйони життів, діабет – 1,5 мільйона [20].

Особливою категорією пацієнтів щодо антимікробного лікування є діти. Застосування антибіотиків в дитячій популяції є дуже актуальним та складним питанням. Загалом їх використання в педіатрії суттєво відрізняється від лікування дорослих. Вибір антибіотиків для терапії дітей є набагато вужчим і має свої особливості, обов'язкові до врахування. Наприклад, фторхінолони, в основному, не використовуються, оскільки вони пов'язані з ризиком розвитку артротоксичних ефектів (патологічних змін у тканині хряща у дітей). Через здатність викликати значну зміну кольору зубів та гіпоплазію емалі у дітей до 12 років не рекомендовано застосовувати і тетрацикліни [21, 22].

Резистентність педіатричної популяції до антибіотиків наразі стрімко розвивається і становить велику проблему. Першою причиною цього є те, що діти значно частіше підхоплюють інфекції різної етіології, починаючи від поширених шлунково-кишкових інфекцій до малопоширених менінгітів. Відповідно до цього і контакт з антибіотиками є набагато частішим. Наступною причиною варто виділити неправильне й нераціональне застосування протибактерійних препаратів. Їх все ще призначають при непідходящих діагнозах, таких як гострі респіраторні вірусні інфекції з або навіть без підвищення температури, особливо в амбулаторних умовах. Педіатри часто надають перевагу «перестрахувальній тактиці» і використовують антибактеріальну терапію там, де без неї можна було б обійтися [23].

Нераціональний вибір препарату або його доз, відсутність моніторингу концентрацій антибіотика в крові, недостатнє знання патогенних мікроорганізмів, пов'язаних з інфекціями, нерозуміння фармакокінетичних та фармакодинамічних характеристик конкретних класів антибіотиків в педіатричній популяції – це все проблеми призначення протимікробних засобів дітям [21, 24]. Дані явища призводять до того, що мети лікування не досягається, а під селективним тиском використовуваних антибіотиків залишаються стійкі мікроорганізми, які в подальшому, відповідно, призводять до стійких інфекцій.

За даними ВООЗ, від інфекцій, викликаних стійкими до антибіотиків мікроорганізмами, за рік помирає до 200 тисяч новонароджених [25]. Особливому ризику піддаються передчасно народжені діти, оскільки імунна система в них ще недостатньо розвинута, а лікарський засіб розподіляється нерівномірно внаслідок великого об'єму позаклітинної рідини [21].

Внесок у поширення стійких мікроорганізмів мають не тільки діти після лікування антибіотиками, але і їх здорові однолітки. Вони можуть виступати асимптомними носіями. У періодичному виданні Journal of Antimicrobial Chemotherapy у 2001 році була опублікована робота, що підтверджувала таку можливість. Вивчалась частота носійства стійких до антибіотиків бактерій серед здорових 7-8-річних дітей у Брістолі. Жодна дитина не отримувала тетрацикліну, левоміцетину, ципрофлоксацину або цефалоспорину розширеного спектру за попередній рік. Золотистий стафілокок було виділено з порожнини рота в 200 дітей з 539. Шість

(3%) з 200 ізолятів були стійкими до левоміцетину, а шість (3%) були резистентними до тетрацикліну. Дванадцять штамів (6%) були стійкими до еритроміцину. Чотири (2%) з 200 ізолятів були резистентними до метициліну. Додатково було перевірено 513 зразків на наявність *Haemophilus spp*. та 450 зразків для *Branhamella spp*. *Haemophilus spp*. були виділені з 369 (72%) з 513 зразків; 63 (17%) були резистентними до ампіциліну, 49 (13,3%) були резистентними до еритроміцину і сім (1,9%) були резистентними до тетрацикліну. Дослідження продемонструвало, що здорові 7-річні діти можуть переносити штами *S. aureus, Haemophilus spp., B. Catarrhalis*, а також β-гемолітичні стрептококи групи А та кишкову паличку з набутою стійкістю до антибіотиків [26].

Науковці з Case Western Reserve University School of Medicine (США) з 2007 по 2015 рік досліджували пацієнтів з 48 дитячих лікарень на предмет інфікування мультирезистентними грам-негативними кишковими ентеробактеріями. Аналіз показав, що в середньому в 0,7% дітей було виявлено даний збудник і цей показник зріс з 0,2% у 2007 році до 1,5% у 2015, а період перебування в стаціонарі через важкість протікання захворювання зріс на 20 % у порівнянні з тими, хто не був інфікований стійкими кишковими ентеробактеріями [27].

Ще одне дворічне дослідження було проведено угорськими науковцями з метою зібрати дані про дитячі грам-негативні інфекції крові і визначити фактори, що впливають на мультирезистентність збудників сепсису. В ході було проаналізовано 134 епізоди грам-негативного сепсису у пацієнтів з середнім віком 0,5 років. Мультирезистентність була виявлена у 33,6% випадків з найвищими показниками у *Escherichia coli, Enterobacter* та *Pseudomonas spp.* Дослідження показало, що набуття даними збудниками стійкості було найбільше пов'язане з попереднім лікуванням цефалоспоринами, полімікробним інфікуванням та множинними вадами розвитку внутрішніх органів. Смертність становила 17% [28].

Антибіотикорезистентні штами *Enterococcus faecalis* і *Enterococcus faecium* були великою проблемою в медичних закладах в 1980-х роках, коли в бактерії почали виявляти високий рівень стійкості до ванкоміцину. Ванкоміцин-стійкі *Enterococcus spp.* до сих пір є постійними мешканцями відділень інтенсивної терапії дорослих, але їх кількість в дитячих стаціонарах зросла. Дослідження ванкоміцин-стійких *Enterococcus spp.* у американських дітей показало 53 випадки на 1 мільйон в 1997 році, а в 2012 році вже 120 випадків стійких штамів на 1 мільйон інфікованих *Enterococcus spp.* [29, 30].

На початку 21-го століття інфекції, спричинені карбапенем-резистентними ентеробактеріями *Enterobacteriaceae* серед дитячого населення, були достатньо рідкісними. Проте аналіз 300 тисяч ізолятів *Enterobacteriaceae,* виділених у дітей від 0 до 18 років з 1999 по 2012 роки показав зростання частки стійкості. Найбільший приріст мали карбапенем -стійкі види *Enterobacter spp.* – з 0% у 1999 році до 5,2% у 2012 [31].

У період з січня 2013 по грудень 2017 року старший науковий співробітник Центру академічної первинної медичної допомоги Університету Брістоля Ешлі Брайс і колеги досліджували поширеність *E. coli* у сечі дітей до 6 років та диско-дифузним методом визначали її чутливість до різних антибіотиків. Результати були наступними: 43% кишкової палички були стійкими принаймні до одного випробуваного антибіотика, з найвищою стійкістю до амоксициліну (49,3%), триметоприму (27,85%) та амоксиклаву (16,4%). Мультирезистентність (до ≥3 груп антибіотиків) була присутня у 17,07% патогенів. Дослідження було опубліковано в Journal of Antimicrobial Chemotherapy в січні 2018 року [32].

Зростання частки резистентної синьогнійної палички *Pseudomonas aeruginosa* було показано під час дослідження 87 тис випадків некістозних фіброзів у дітей віком від 1 до 17 років у США. Серед виділених ізолятів відсоток мультирезистентних *Pseudomonas aeruginosa* зріс з 15,4 % у 1999 році до 26 % у 2012, а частка карбапенем-стійкої синьогнійної палички зросла з 9,4% у 1999 р. до 20% у 2012 році відповідно [33].

В квітні 2021 року журнал Cell Host & Microbe опублікував дослідження щодо резистентності кишечника немовлят, зрілості мікробіому та їх ролі в можливості розвитку астми у дітей. В ході експерименту науковці Університету Копенгагена зібрали зразки фекалій у 662 однорічних дітей у Данії та проаналізували мікробну ДНК, присутню у зразках. Було виявлено 409 типів генів, які надавали стійкість до 34 класів антибіотиків, а 167 з них кодували стійкість більш ніж до одного протимікробного препарату. Додатково, усі діти мали хоча б один ген, який надавав стійкість до антибіотика широкого спектру дії , включаючи протимікробні препарати, класифіковані ВООЗ як критично важливі. Оскільки шляхи набуття антимікробної стійкості у ранньому віці все ще в значній мірі невідомі, цікавим є те, що гени резистентності були присутні у дітей, котрі не вживали даних протимікробних препаратів. Підвищений показник стійких мікроорганізмів мали малюки з міської місцевості, ті, які мали старших братів і сестер та ті діти, матері яких приймали антибіотики на пізніх термінах вагітності. Значний вплив показали й умови навколишнього

середовища. Також дослідники стверджують, що такий специфічний склад мікробіому кишечника корелює з підвищеним ризиком розвитку астми в подальшому житті, а поширення стійких генів потребує негайних глобальних дій [34].

Нове дослідження щодо поширення стійких штамів мікроорганізмів вийшло в журналі Open Forum Infectious Diseases в липні 2021 року. В ньому брали участь науковці й лікарі Массачусетської лікарні (Massachusetts General Hospital) та Міжнародного центру досліджень діарейних захворювань, що в Бангладеші (International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh). Дослідники охарактеризували фактори ризику бактеріємії та смерті серед дітей з рентгенологічно підтвердженою пневмонією в період між 2014 і 2017 роками. За даними ВООЗ, пневмонія – найпоширеніша причина смерті серед маленьких дітей. У США та інших країнах з високим рівнем доходу найпоширенішими бактеріальними причинами пневмонії є представники *Staphylococcus*, *Streptococcus,* та *Haemophilus influenzae*, які зазвичай добре реагують на антибіотикотерапію. Однак, аналіз даних пацієнтів до 5 років Міжнародного центру досліджень діарейних захворювань в Бангладеші показав інакших основних збудників запалення [35].

Всього за період дослідження було госпіталізовано 4007 дітей із запаленням легень. Загалом 1814 (45%) отримали посіви крові. З них 108 (6%) були позитивними. Переважали грамнегативні патогени, що становили 83 (77%) позитивних культур. Сюди входили *Pseudomonas* (N = 22), *Escherichia coli* (N = 17), *Salmonella enterica* (N = 14, включаючи 11 *Salmonella Typhi*) та *Klebsiella pneumoniae* (N = 11). Звичайні стафілококові та стрептококові інфекції зустрічались відносно рідко (пневмокок (N = 7) та золотистий стафілокок (N = 6)). Стійкість до всіх рутинно використовуваних емпіричних антибіотиків (ампіцилін, гентаміцин, ципрофлоксацин та цефтріаксон) для дітей із пневмонією спостерігалась у 20 із 108 ізолятів. Тридцять одна із 108 (29%) дітей з бактеріємією померла порівняно із 124 з 1706 (7%), які її не мали. Діти з бактеріємією частіше відповідали клінічним критеріям ВООЗ щодо важкого сепсису та дихальної недостатності. Бактеріємія, резистентна до обох антибіотиків першої лінії (ампіциліну та гентаміцину), асоціювалась із 9,6-кратним збільшенням шансів смерті порівняно з її відсутністю, а резистентність до препаратів першої та другої лінії асоціювалася із 17,3-кратним збільшенням шансів смерті. Результати стали чітким доказом, що стійкість до антибіотиків перетворилася на смертельну загрозу і більше не є теоретичною [36].

Дослідженнями авторів встановлена штамоспецифічна резистентність умовно-патогенних мікроорганізмів ротової порожнини при запальних захворюваннях пародонту [37-39]. Отримані дані вказують на втрату ефективності емпіричного застосування антибіотиків та необхідність широкого впровадження індивідуальних персоніфікованих підходів в умовах призначення антимікробної терапії.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Аналіз літературних джерел з проблем антибіотикорезистентності мікроорганізмів вказує на необхідність постійного моніторингу циркуляції антибіотикорезистентних ізолятів та визначення чутливості збудників інфекційних процесів до антимікробних препаратів. Особливо актуальним є регіональний моніторинг антибіотикочутливості та, навіть, у межах окремих лікувальних закладів для розробки адекватних протоколів лікування. Водночас, стрімко зростаючі темпи антибіотикорезистентності вказують на необхідність персоніфікованого підходу та визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків у кожному конкретному випадку. Особливо дана проблема є актуальною для дітей. Визначення чутливості мікроорганізмів в умовах запального процесу до антимікробних препаратів забезпечить підвищення ефективності лікування та знизить вірогідність рецидивів.

References

1. World Health Organization. *WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance.* World Health Organization, 2001. No. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR). Centers for Disease Control and Prevention. Available from: https://www.cdc.gov/drugresistance/tatfar/about.html
3. Microbiology Society. The history of antibiotics. Available from: https://microbiologysociety.org/members-outreach-resources/outreach-resources/antibiotics-unearthed/antibiotics-and-antibiotic-resistance/the-history-of-antibiotics.html
4. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol.* 2014; 32: 40-51. PMid: 24406927. doi: 10.1038/nbt.2786
5. Fanelli U, Chiné V, Pappalardo M, Gismondi P, Esposito S. Improving the Quality of Hospital Antibiotic Use: Impact on Multidrug-Resistant Bacterial Infections in Children. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 745. PMid: 32499712. PMCid: PMC7243475. doi: 10.3389/fphar.2020.00745

6. Medernach RL, Logan LK. The Growing Threat of Antibiotic Resistance in Children. *Infect Dis Clin North Am*. 2018; 32(1): 1-17. PMid: 29406971. PMCid: PMC5927609. doi: 10.1016/j.idc.2017.11.001
7. Romanyuk L, Kravets N, Klymniuk S, Kopcha V, Dronova O. Antybiotykorezystentnist umovno-patohennykh mikroorhanizmiv: aktualnist, umovy vynyknennya, shlyakhy podolannya [Antibiotic-Resistance of Opportunistic Microorganisms: Topicality, Conditions of Emergency, Ways of Overcome]. *Infektsiyni khvoroby*. 2020; (4), 63–71. [Ukrainian]. doi: 10.11603/1681-2727.2019.4.10965
8. Acquired Resistance. University of Minnesota. Available from: https://amrls.umn.edu/microbiology
9. Minukhin VV, Zvyahintseva TV. Antybiotykorezystentnist. Suchasnyi pohlyad na problemu ta shlyakhy podolannya [Antibiotic resistance. Modern view of the problem and ways of overcoming]. *Zbirnyk tez mizhkafedralnoi naukovo-praktychnoi konferentsiyi*. 2014. s.16. [Ukrainian]
10. Brown SD, Rybak MJ. Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes and Haemophilus influenzae collected from patients across the USA, in 2001-2002, as part of the PROTEKT US study. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Aug; 54(Suppl 1): i7-15. PMID: 15265831. doi: 10.1093/jac/dkh313
11. Farrel DJ, Jenkins SG. Distribution across the USA of macrolide resistance and macrolide resistance mechanisms among Streptococcus pneumoniae isolates collected from patiens with respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 54(Suppl 1): i17-22. PMid: 15265832. doi: 10.1093/jac/dkh312
12. Dekhnich AV. Vyyavlenie rezistentnosti k metitsillinu i drugim β-laktamnym antibiotikam metodom skrininga [Revealing resistance to meticillin and other β-lactam antibiotics by screening]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 1999; 1(1): 89-91. [Russian]
13. Dykyi OH. Suchasni aspekty zastosuvannya antybakterialnykh preparativ: chastyna 1. Rezystentnist do antybakterialnykh preparativ. [Modern aspects of the use of antibacterial drugs: Part 1. Resistance to antibacterial drugs]. Oblasna asotsiatsiya khirurhiv Zhytomyrshchyny. 2013. [Ukrainian]. Available from: http://www.asz.org.ua/index.php/study/274-suchasni-aspekti-zastosuvannja-antibakterialnih-preparativ-chastina-1-rezistentnist-do-antibakterialnih-preparativ.html
14. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*. 2015 Apr; 40(4): 277-83. PMID: 25859123. PMCID: PMC4378521
15. CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. 40 p.
16. World Health Organization. Antimicrobial resistance. 2020. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance
17. Murray AK. The Novel Coronavirus COVID-19 Outbreak: Global Implications for Antimicrobial Resistance. *Front Microbiol*. 2020 May 13; 11: 1020. PMid: 32574253. PMCid: PMC7237633. doi: 10.3389/fmicb.2020.01020
18. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar; 55(3): 105924. PMid: 32081636. PMCid: PMC7127800. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924
19. Xu X, Wu X, Jiang X, Xu K, Ying L, Ma C, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ.* 2020 Feb 19; 368: m606. PMid: 32075786. PMCid: PMC7224340. doi: 10.1136/bmj.m606
20. O'Neill J. *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations*. 2016. 81 p.
21. Strachunskiy LS, Belousov YuB, Kozlov SN. *Farmokologiya. Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoy terapii* [Pharmocology. Practical guidance on anti-infectious therapy]. Smolensk; NIIAKh SGMA: 2007. 420 s. [Russian]
22. Chekman IS, Ed. *Farmakolohiya* [Pharmocology]. K: Vyshcha shkola; *2001*. 598 s . [Ukrainian]
23. Andrukh VS, Andrukh VN. Pro ratsionalne vykorystannya antybiotykiv u suchasnomu sviti: fokus na pediatriyu [About the rational use of antibiotics in the modern world: focus on pediatrics]. *Sovr Pedyatr*. 2017; 3: 10-14. [Ukrainian]
24. Romandini A, Pani A, Schenardi PA, Pattarino GAC, De Giacomo C, Scaglione F. Antibiotic Resistance in Pediatric Infections: Global Emerging Threats, Predicting the Near Future. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Apr 6; 10(4): 393. PMid: 33917430. PMCid: PMC8067449. doi: 10.3390/antibiotics10040393
25. Costello A, Peterson SS. Birth in a time of antibiotic-resistant bacteria. 2016. Available from: https://www.who.int/mediacentre/commentaries/antibiotic-resistant-bacteria/en/
26. Millar MR, Walsh TR, Linton CJ, Zhang S, Leeming JP, Bennett PM; ALSPAC Study Team. Avon. Carriage of antibiotic-resistant bacteria by healthy children. *J Antimicrob Chemother.* 2001 May; 47(5): 605-10. PMid: 11328771. doi: 10.1093/jac/47.5.605
27. Meropol SB, Haupt AA, Debanne SM. Incidence and Outcomes of Infections Caused by Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae in Children, 2007-2015. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018 Feb 19; 7(1): 36-45. PMid: 28339695. PMCid: PMC5907863. doi: 10.1093/jpids/piw093

28. Ivády B, Kenesei É, Tóth-Heyn P, Kertész G, Tárkányi K, Kassa C, et al. Factors influencing antimicrobial resistance and outcome of Gram-negative bloodstream infections in children. *Infection.* 2016 Jun; 44(3): 309-21. PMid: 26546372. doi: 10.1007/s15010-015-0857-8
29. Adams DJ, Eberly MD, Goudie A, Nylund CM. Rising Vancomycin-Resistant Enterococcus Infections in Hospitalized Children in the United States. *Hosp Pediatr*. 2016 Jul; 6(7): 404-11. PMid: 27250774. doi: 10.1542/hpeds.2015-0196
30. Medernach RL, Logan LK. The Growing Threat of Antibiotic Resistance in Children. *Infect Dis Clin North Am*. 2018 Mar; 32(1): 1-17. PMid: 29406971. PMCid: PMC5927609. doi: 10.1016/j.idc.2017.11.001
31. Logan LK, Renschler JP, Gandra S, Weinstein RA, Laxminarayan R; Centers for Disease Control; Prevention Epicenters Program. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Children, United States, 1999-2012. *Emerg Infect Dis*. 2015 Nov; 21(11): 2014-21. PMid: 26486124. PMCid: PMC4622248. doi: 10.3201/eid2111.150548
32. Bryce A, Costelloe C, Wootton M, Butler CC, Hay AD. Comparison of risk factors for, and prevalence of, antibiotic resistance in contaminating and pathogenic urinary Escherichia coli in children in primary care: prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2018 May 1; 73(5): 1359-1367. PMid: 29385442. PMCid: PMC5909660. doi: 10.1093/jac/dkx525
33. Logan LK, Gandra S, Mandal S, Klein EY, Levinson J, Weinstein RA, et al; Prevention Epicenters Program, US Centers for Disease Control and Prevention. Multidrug- and Carbapenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa in Children, United States, 1999-2012. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017 Nov 24; 6(4): 352-359. PMid: 27856730. PMCid: PMC5907855. doi: 10.1093/jpids/piw064
34. Li X, Stokholm J, Brejnrod A, Vestergaard GA, Russel J, Trivedi U, et al. The infant gut resistome associates with E. coli, environmental exposures, gut microbiome maturity, and asthma-associated bacterial composition *Cell Host Microbe*. 2021 Jun 9; 29(6) :975-987.e4. PMid: 33887206. doi: 10.1016/j.chom.2021.03.017
35. Massachusetts General Hospital. Pandemic of antibiotic resistance is killing children in Bangladesh, researchers find. ScienceDaily. 2021. Available from: https://www.sciencedaily.com/releases/2021/07/210715090644.htm
36. Chisti MJ, Harris JB, Carroll RW, Shahunja KM, Shahid ASMSB, Moschovis PP, et al. Antibiotic-Resistant Bacteremia in Young Children Hospitalized With Pneumonia in Bangladesh Is Associated With a High Mortality Rate. *Open Forum Infect Dis.* 2021 Jul 15; 8(7): ofab260. PMid: 34277885. PMCid: PMC8280371. 10.1093/ofid/ofab260.
37. Kryvtsova MV, Kostenko YeYa. Prospects of the use plant-based and antiseptic preparations for correction of oral cavity microbiota in view of individual peculiarities of associations of opportunistic pathogens. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2019; 2(154): 382-385. doi: 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-382-385
38. Kryvtsova MV, Kostenko YeYa. Dominant microbial associations of the oral cavity in the conditions of generalized periodontitis and features of there sensitivity to antibacterial drugs. *Studia Biologica*. 2020: 14(1): 51–62. doi: 10.30970/sbi.1401.613
39. Kryvtsova MV, Király J, Koščová J, Kostenko YeYa, Bubnov RV, Spivak MYa. Determination of biofilm formation and associated gene detection in Staphylococcus genus isolated from the oral cavity under inflammatory periodontal disease. *Studia Biologica*. 2020 14(3): 49–64. doi: 10.30970/sbi.1403.627

УДК 577.18:615.015.8-053.2

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ.
МАСШТАБЫ И АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЙ ЦИРКУЛЯЦИИ
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ИЗОЛЯТОВ СРЕДИ ДЕТЕЙ

Фогел И. И., Кривцова М. В., Бугир И. И.

Резюме. На протяжении последнего десятилетия антибиотикорезистентность микроорганизмов становится глобальной проблемой для современной медицины во всем мире. Довольно быстрыми темпами бактерии приобретают устойчивость к действию большинства известных антибиотиков. Бактериальные инфекции, которые раньше легко поддавались лечению, сейчас в некоторых случаях даже могут угрожать жизни пациента. Резистентные микроорганизмы представляют опасность не только для взрослого населения, но и для детей. Следует обоснованно подходить к назначению антибиотических препаратов детям, поскольку последние исследования показывают увеличение распространения бактерий с генами устойчивости. Инфекции, вызванные резистентными микроорганизмами, труднее поддаются лечению, и требуют особых методов и подходов, особенно у детей, у которых выбор антибиотических препаратов ограничен.

Цель исследования - проанализировать литературные источники о современном состоянии проблемы антибиотикорезистентности, перспективы развития в будущем, актуальность в педиатрической практике.

Материалами исследования явились публикации национальных и зарубежных авторов. Методы исследования - аналитические.

Результаты. В статье рассмотрена проблема антибиотикорезистентности, общие механизмы ее формирования, данные исследований распространенности циркуляции устойчивых штаммов в детской популяции, и их роль в инициации устойчивых бактериальных инфекций.

Выводы. Сделан вывод, что бактерии нечувствительные к антибиотикам являются довольно распространенными среди педиатрической популяции, и уже в определенных случаях представляют угрозу жизни. Данное явление требует постоянного мониторинга с целью выявления и корректного лечения устойчивых бактериальных инфекций. Есть много штаммов, резистентных к антибиотикам первого и второго поколения, циркулирующих среди детей. В отдельных случаях при лечении определенных состояний в педиатрии может дойти до использования антибиотиков запаса, которые на данный момент являются крайней мерой.

Предотвратить быстрое приобретение бактериями генов резистентности, с одной стороны, может системная скоординированная работа во всем мире, а с другой - индивидуальный подход с определением чувствительности микроорганизмов к антибиотикам в каждом конкретном случае. Актуальным есть создание новых химических соединений, которые бы обладали бактерицидными свойствами.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, устойчивые штаммы, педиатрия, антибиотики.

UDC 577.18:615.015.8-053.2

Antibiotic Resistance. Scale and Relevance of Studies of the Antibiotic-Resistant Isolates Circulation among Children

Fohel I. I., Kryvtsova M. V., Bugir Y. Y.

Abstract. Over the last decade, the phenomenon of antibiotic resistance of microorganisms has become a global problem for modern medicine around the world. Bacteria quickly acquire genes of resistance to the action of the antibiotics. Bacterial infections that used to be easy to treat, now, in some cases, can even be life-threatening. Resistant microorganisms pose a danger not only among the adult population but also among the pediatric population. According to the World Health Organization, up to 200,000 newborns die each year from infections caused by antibiotic-resistant microorganisms. Premature babies are at particular risk because their immune systems are still underdeveloped. The use of antibiotics in children should be reasonably approached, as recent studies have shown an increase of the spread of bacteria with resistance genes. Infections caused by resistant microorganisms are more difficult to treat and require special methods and approaches, especially for children, where the choice of antibiotics is already limited.

The purpose of the study is to analyze the literature for the current state of the problem of antibiotic resistance, prospects for future development, relevance in pediatric practice.

Materials and methods. The research materials are publications of national and foreign authors. Analytical methods were used as main research methods.

This article considers the problem of antibiotic resistance, general mechanisms of its formation, research data on the prevalence of circulation of resistant strains in the pediatric population and their role in the initiation of resistant bacterial infections.

Conclusion. It is concluded that bacteria insensitive to antibiotics are quite common among the pediatric population and in some cases are life-threatening. This phenomenon requires constant monitoring in order to detect and correctly treat persistent bacterial infections. There are many strains resistant to first- and second-generation antibiotics circulating in children. In some cases, the treatment of certain conditions in pediatrics may lead to the use of reserve antibiotics. Systemic coordinated work around the world and an individual approach in determining the sensitivity of microorganisms to antibiotics in each case can prevent the rapid acquisition of resistance genes by bacteria. It is also necessary to spread information about the threat of antibiotic resistance in order to raise public awareness and counteract the empirical use of antibiotics at home without a prescription. There is also an urgent need to invent new chemical compounds with bactericidal properties as soon as possible.

Keywords: antibiotic resistance, resistant strains, pediatrics, antibiotics.

ORCID and contributionship:
Inesa I. Fohel: 0000-0003-4127-1790 [B,D]
Marina V. Kryvtsova 0000-0001-8454-2509 [E,F]
Yosif Y. Bugir 0000-0002-8497-1917 [A,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
Inesa I. Fohel
Uzhhorod, Uzhhorod National University,
Department of Genetics, Plant Physiology and Microbiology
58, Shvabska St., apt. 22, Uzhhorod 88000, Ukraine
tel: +380631081835, e-mail: inesa.fohel@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

МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПІДГОТОВКИ СПОРТСМЕНІВ

DOI: 10.26693/jmbs06.04.208
УДК: 796.012.6.015+793.7-028.23

Андрєєв В. І., Случак О. І., Андрющенко М. І., Маєр В. Я.

ПОЗИТИВНИЙ ВПЛИВ ЕКСЕРГЕЙМІНГУ НА ВІДНОВЛЕННЯ ПІСЛЯ СТРЕСУ ТА МЕТАБОЛІЧНИЙ ЕКВІВАЛЕНТ ЗАДАЧ ДЛЯ СПОРТСМЕНІВ І ГЕЙМЕРІВ НА ПРИКЛАДІ ЕКСТЕР'ЄРНИХ МОБІЛЬНИХ ІГОР

**Чорноморський національний університет імені Петра Могили,
Миколаїв, Україна**

В статті розкрито загальні аспекти ексергеймінгу (EXG) як інструменту фізичного розвитку та зниження психологічних навантажень в ході тренувань.

Мета. Головна ідея статті полягає у визначенні позитивного впливу ексергеймінгу на організм за двома критеріями − на стресостійкість (на основі показника швидкість відновлення після фізичного стресу, *англ.* RMSSD) та на боротьбу з ожирінням (на основі метаболічного еквіваленту, *англ.* MET − metabolic equivalent of task).

Матеріал та методи. Основним якісним критерієм дослідження є різниця між впливом ексергеймінгу як розвантажувального психологічного фактора на спортсмена, і як мотиватора на пересічного користувача. Описано основні категорії рухливих відеоігор і головні віхи їх історії. Окрему увагу приділено ексергейм-кіберспорту, що виражається в 19 змаганнях на танцювальних тренажерах (World Pump Festival та Just Dance) та входженні велоспортивної кіберплатформи Zwift до списку кіберспортивних дисциплін eSports League. Виділено: домашні, медичні, танцювальні, велотренажерні EXG, а також кіннект-емуляцію спорту, класичні відеоігри з gamercize-управлінням та екстер'єрні відеоігри. Розрахунки базуються на опитуванні серед 190 учасників ігрових чатів української спільноти користувачів екстер'єрних ігор компанії Niantic.

Результати. Проведено аналіз енергетичного балансу основних типів ексергейм на базі показника MET. Показано, що затрати енергії екстер'єрних ігор на базі опитування про пройдену відстань складають близько 5,65 ккал на 1 кг маси тіла на день, в той час як енергетичні затрати на фітнес-гру − 7,14 ккал, на танцювальні відеоігри – 7,14-10,0 ккал. При цьому тепловиділення на одиницю площі тіла, порівняно з даними у стані відносного м'язового спокою, зростає для фітнес-ігор в 4,1 рази, для танцювальних відеоігор в 5,75 та для екстер'єрних − в 1,84-2,59 рази більше за тепловиділення у стані спокою.

Висновки. На основі показнику RMSSD за допомогою платформи Energy Health проведено перший етап дослідження впливу екстер'єрних EXG на формування стресостійкості. Зафіксовано тенденцію зростання швидкості відновлення після стресу для 80% пересічних користувачів та 60% професійних спортсменів. При цьому фактор новизни переважав саме для спортсменів, адже гравці екстер'єрних мобільних ігор мали певний стаж. Відповідно можна говорити про певний довгостроковий ефект екстер'єрних мобільних ігор як інструменту тренування стресостійкості.

Ключові слова: кіберспорт, ексергеймінг, екстер'єрні мобільні ігри, швидкість відновлення після фізичного стресу, метаболічний еквівалент.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проводились у рамках НДР «Удосконалення системи фізичного виховання студентів, студентського спорту в сучасних умовах реформування вищої освіти в Україні», № держ. реєстрації 0120U102566.

Вступ. Ексергеймінг (exergaming), або EXG [1, 2] – напрям ігрової індустрії, що передбачає фізичну та рухову активність у складі геймплею (ігрового процесу). Це може бути імітація реально існуючих видів спорту, танцювальні та інші види рухової активності або інтеграція такої активності в ігровий процес. Зчитування дій гравця відбувається за допомогою спеціальних периферійних засобів (gamercize) [3], пульсометрів та іншого медичного обладнання або віртуальних систем захоплення рухів (capture motion).

Існує значна розбіжність у термінології, яка існує в науково-медичній та комерційній. Так, термін активні відеоігри (AVG) [4], або відеоігри для

просування активності (APVG) [5], як протилежність сидячих відеоігор (SVG) та альтернатива іграм на свіжому повітрі (AOP), є аналогом терміну «ексергеймінг» в медичній літературі.

На основі аналізу даних літератури та існуючої практики можна виділити такі категорії EXG:

1. Домашній тренувальний ексергеймінг та йога (Power Pad or Family Trainer 1986, Zumba Fitness для Wii Kinect kontroller; Nintendo DS: Let's Yoga 2007 року та My Weight Loss Coach з серії My Coach, Personal Trainer: Walking).
2. Медичні ексергейм-прилади (VOL та VOL + US).
3. Танцювальні (Dance Aerobics (1987) від Bandai, Dance Dance Revolution (1998) від Konami для Power Pad, танцювальні автомати World Pump It Up Festival or WPF Machine dance tournaments від Konami, Just Dance (2009) для Wii).
4. Тренажерні (Gamebike: GB100 – GB-300, Exertris Bike, Zwift та ін).
5. Кіннект-емуляція реального спорту (ігри для кіннект-контроллерів на зразок Kinect Adventures!, Nike+ Kinect Training для Xbox 360 та Active Life: Explorer для Wii, а також віртуальна реальність на зразок Cybex Trazer чи Motion Rehab AVE 3D).
6. Класичні відеоігри з gamercize-системою управління (Ring Fit Adventure).
7. Екстер'єрні мобільні ігри (Turf від Andrimon, Maguss free-to-play MMORPG, Zombies, Run!, Niantic: Ingress, Pokémon Go та Harry Potter: Wizards Unite).

Хоча історія галузі активних ігор пов'язана з досить давніми розробками 80-х років, наукові аспекти даної галузі в фахових наукових виданнях, відмічених в базі даних Sciencedirect набули розкриття з 2006-2008 рр. у вигляді однієї статті на рік та з 2009-2014 рр.− 10-20 статей на рік, що пов'язано з виходом серії Wii Fit від Nintendo, яка стала новим словом в медичній реабілітології та геріатрії. Зокрема в дослідженнях [6, 7], базу для яких закладено в даний період, розкрито результати застосування Wii Fit and Було встановлено поліпшення когнітивних функцій при реабілітації осіб с деменцією [8] та прискорення реакції в тесті IC на дистрес [9]. Хоча дані дослідження і дали певні позитивні результати, доцільно вважати, що для кращого відображення стійкості до стресу та тренованості параметри, пов'язані з вираженістю стресу, необхідно виражати через показник відновлення RMSSD. Підвищення рухової активності без стресового фактору є особливо важливою для кардіологічної реабілітології властивістю EXG [10].

З 2015 року відбувається значний ріст кількості публікацій до 70-90 на рік, що пов'язано з спричиненим компаніями Nintendo, Microsoft та Atari ростом кількості ігор для платформ Xbox Fitness, Microsoft Health та Joy-Con (контролерів). Тут чітко виділяються напрямок вдосконалення периферійних контролерів та способи відмови від додаткового обладнання. Окремо виділяється напрямок технологій захоплення рухів. Так, у дослідженні [11] описано реабілітацію пацієнтів з інсультом за допомогою Motion Rehab AVE 3D – системи захоплення рухів capture motion.

Загалом з 701 публікації за запитом exergames, в базі даних Science Direct, 12300 публікацій в Google Academia, понад 100 видань в базі Researcher Gate та 144 статей в базі WoS, більша частина дослідних робіт вийшла у світ протягом 2015-2020 рр. і належить до трьох наукових напрямів: реабілітологія [6-11], геронтологія і геріатрія [12-16] та педагогіка [1, 17-22]. Найбільш ранні з них присвячено впливу ексергеймінгу на боротьбу з дитячим ожирінням [17], а також першим результатам використання танцювальних відеоігор в педагогіці [18].

Розвиток ком'юніті ексергеймерів може бути охарактеризовано на основі кількості офіційних примірників ігор, ігрових акаунтів (де це можливо). Починаючи з платформи Power Pad or Family Trainer 1986, яка за офіційними даними вийшла накладом понад 500 тис., можна відмітити значне зростання інтересу суспільства до рухової активності як складової фітнес-відеоігор. Так, одна тільки Personal Trainer series для Wii вийшла загальним накладом в 26 тис копій.

Використання платформ Wii в педагогічних практиках дало результат, що свідчить про значне зростання енергійної фізичної активності (MVPA) при застосуванні консолей з доповненням в вигляді спеціальних периферійних засобів (gamercize) порівняно з використанням персональних комп'ютерів [1]. Проте обидва варіанти мають значну перевагу над простими вправами, що суперечить результатам досліджень [4, 5], де не було враховано мотивацію та фактор середовища експерименту (EXG на свіжому повітрі потенційно дадуть вищий результат). З усіх ексергейм домашні фітнес та тренувальні ігри є найбільш вузько направленим (нішевим) напрямком, що має найменший тираж і часто є частиною збірника різних ексергейм в складі можливостей ігрової платформи.

Тренажерні відеоігри можна охарактеризувати як антистрес-доповнення для підвищення мотивації при використанні тренажерів. Наприклад, Gamebike GB100, створений Едвардом Х. (Тедом) Парксом в 2000 р., став першим прикладом ігрових фітнес-велотренажерів. В 2019 р. велоспортивна кіберплатформа Zwift офіційно увійшла до списку кіберспортивних дисциплін eSports League.

Результати наукових досліджень також демонструють більш значний мотиваційний ефект

порівняно із даними, отриманими на стандартних тренажерах, та неоднозначні результати порівняно з результатами велопробігу [21].

Для оцінки впливу віртуальної та доповненої реальності на показники тренувань може бути доцільним виведення інтегрального показника сприйняття доповненої реальності. Подібне дослідження щодо мозкової активності гравця на основі електроенцефалограми (ЕЕГ) проводилось групою науковців [23]. Тут сприйняття доповненої реальності описано як величина сприйняття знайомства з грою.

Важливість фактору сприйняття особливо стає помітною при впровадженні систем gamercize-систем управління в складі класичної RPG чи action- RPG. Хітом «ковідного періоду» стала гра Ring Fit Adventure – нетипова суміш фентезійної RPG (role-playing games) з фітнес-грою із стисканням пружного кільця як елементу управління, атаки та руху.

Наймолодшим напрямком з ексергейм ігор є екстер'єрні мобільні ігри, що відслідковують пройдений шлях в рамках геймплею за GPS-позиціюванням. До них належать:

- Turf від Andrimon – шведська мобільна MMO з понад 300 фізичними уроками та орієнтуванням на місцевості;
- Maguss free-to-play MMORPG з доповненою реальністю на магічну тематику, з збором інгредієнтів, дуелями та іншими фентезі елементами, що реалізуються при переміщенні в реальному просторі;
- Zombies, Run! – одна з перших екстер'єрних ексергейм 2012 року, що ставить в центрі сюжету переміщення містом з втечею від зомбі, що відслідковується за допомогою положення гравця на GPS;
- ігри від Niantic: Ingress, Pokémon Go та Harry Potter;
- Wizards Unite – екстер'єрні ігри, що базуються на мережі пам'яток культури та мистецтва, зібраній при формуванні портальної сітки Ingress самими гравцями.

В кожному з перерахованих типів ігор присутні власні особливості, проте є спільні елементи у вигляді необхідності брати участь в мініграх біля означених пам'яток та відкриття боксів з бонусами за пройдені кілометри («виходжування» на ігровому сленгові – 2, 5, 10 км).

Щодо визначення ритм-ігор як ексергеймінгу, то до цього часу у даному питанні залишається ряд розбіжностей, адже фізична активність в них відбувається на рівні дрібної моторики, що може стати у пригоді під час реабілітації після порушень мозкового кровообігу та у геріатричній практиці, але не є саме спортивною фізичною активністю. До того ж, показник відновлення після фізичного стресу, за яким можна судити про формування фізичної стресостійкості, є адекватним для оцінки ступеню опірності стресу спортсменів та студентів ЗВО. Показник RMSSD характеризує відновлення організму після стресу та дозволяє досить точно регулювати навантаження та відслідковувати деградацію фізичної форми. Даний показник має високу популярність серед професійних спортсменів [24].

Дослідження спиралось на гіпотезу інтеграції доповненої реальності, висунуту в ході розробки системи фізичного виховання студентів в рамках наукової теми «Удосконалення системи фізичного виховання студентів, студентського спорту в сучасних умовах реформування вищої освіти в Україні» (№ держ. реєстрації 0120U102566). Згідно з постулатами даної теорії, процес інтеграції засобів доповненої реальності в мобільні додатки, реалізований в екстер'єрних мобільних іграх, набуватиме широкого поширення − аж до настання прогнозованої фахівцями Google технологічної сингулярності в 2045 році. При цьому грані між доповненою та віртуальною реальністю поступово стиратимуться, а коефіцієнт їх сприйняття стане тим більшим, чим вищим буде рівень передачі даних до органів чуття людини.

Правильний підхід, що дозволить інтегрувати фізичну активність в ігровий процес, стане одним з шляхів запобігання розвитку негативних факторів, викликаних малорухливим способом життя. Саме можливість інтеграції в ігровий процес необхідності рухатись без додаткового gamercize-обладнання дасть мобільним екстер'єрним іграм значну перевагу над іншими представниками жанру ексергейм. В ідеалі введення ексергейм-елементів до складу кожної мобільної та комп'ютерної гри дасть змогу нівелювати негативні фактори гейм-індустрії та спонукати гравців до підтримки власної фізичної форми.

Актуальність даного дослідження полягає в перспективності застосування ексергеймінгу як засобу «розвантажувальних» тренувань для професійних спортсменів, що спеціалізуються у волейболі, та альтернативи загальним тренуванням (ОФП) для студентів ЗВО. Це доповнюється прогнозом розвитку галузі та виділенням перспектив ексергеймінгу як одного з видів кіберспорту, що має велике значення в зв'язку із напрямком підготовки кіберспортсменів в ЧНУ ім. Петра Могили. Новизна дослідження полягає в тому, що вперше зосереджено увагу на такому виді ексергеймінгу як екстер'єрні мобільні ігри.

Мета дослідження – визначити можливості застосування ексергеймінгу для прискорення відновлення після фізичного стресу та поліпшення

енергетичних можливостей спортсменів і студентів.

Для досягнення поставленої мети було визначено ряд ***завдань***:

1. Аналіз основних напрямків наукових досліджень із застосування ексергеймінгу.
2. Опитування ігрової спільноти щодо відстаней, пройдених в ході екстер'єрних мобільних ігор, та розрахунок на основі отриманих даних показника MET, енергетичного балансу для інших представників ексергеймінгу.
3. Опитування студентів та спортсменів і проведення початкового етапу експерименту із визначення впливу екстер'єрних ігор на зміни показника RMSSD.

Матеріал та методи дослідження. В ході дослідження було визначено ряд ключових показників − MET, IC, RMSSD, коефіцієнт сприйняття доповненої реальності, які мають бути розкриті для більш повного відображення позитивного впливу ексергеймінгу на зростання ефективності боротьби з ожирінням та збільшення стійкості до фізичного стресу.

Першим етапом дослідження стала характеристика існуючих типів EXG з створенням власної системи їх класифікації, наведенням узагальненого історичного нарису їх розвитку та аналіз основних напрямків наукових досліджень з використання EXG в медицині, геронтології та геріатрії, реабілітології, освітньому процесі.

Другим етапом стало дослідження перспектив типів EXG, визначених на попередньому етапі, для боротьби з ожирінням із застосуванням показника метаболічного еквіваленту роботи. Метаболічний еквівалент роботи є основним показником, що характеризує енергетичний баланс в рамках фізичної активності. За рекомендаціями ВООЗ існує чотири основні методи (підходи) розрахунку даного показника: за кількістю кисню, за таблицями метаболізму, за теплотою площі тіла та за витратами калорій.

В даному дослідженні було застосовано третій та четвертий підходи. За третім методом 1 MET в середньому є еквівалентом 58,2 Вт/м^2, а площа поверхні тіла середньої людини за стандартом ANSI становить 1,8 м^2; за четвертим методом розрахунок ведеться за допомогою пульсометра, а витрати 1 ккал/1 кг маси тіла на годину прирівняно до 1 MET, як це наведено у формулі (1).

$$1\,MET = \frac{kcal}{kg \cdot t} = 4186{,}8\frac{J}{kg \cdot t} = 1{,}163\frac{W}{kg}, \qquad (1)$$

де: t – час, рівний 1 год, J – Дж, W – Вт.

Третім етапом дослідження став прикладний експеримент з визначення показнику відновлення після фізичного стресу за допомогою пульсометрів та електронного ресурсу Energy Health.

В даній роботі описано початковий етап експерименту з порівняння значень показників RMSSD при застосуванні EXG екстер'єрного типу в професійних спортсменів – членів жіночої команди по волейболу ЧНУ ім. Петра Могили та представників ігрової спільноти (ком'юніті) ігор даного типу. В дослідженні брали участь 19 волейболісток віком від 17 до 23 років, з яких: 12 КМСУ та 7 майстри спорту I розряду.

Результати дослідження. В рамках даного дослідження було проведено опитування серед учасників ігрових чатів українського ком'юніті екстер'єрних ігор компанії Niantic. Загалом в опитуванні брали участь 190 учасників чатів. З них в Harry Potter: Wizards Unite грають 34,5%, в Pokémon Go − 37,9% в Ingress − 82,8%.

Визначено, що в середній стаж гри становив близько 4 років – зокрема, до 5 років мали 59% та від 5 років – 4% учасників дослідження. Пройдена за цей час відстань склала близько 7429 км (32% більше 10000 км), що дає 1832 км на рік, або 5 км на день (**рис. 1**).

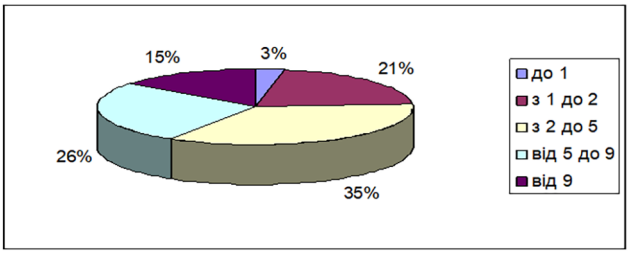

Рис. 1 – Середня кількість пройдених в рамках екстер'єрних ігор кілометрів на день

Виходячи з попередніх розрахунків, можна вважати, що затрати енергії складають близько 5,65 ккал/кг маси тіла на день, що для людини масою 80 кг відповідно дорівнює енергозатратам 452 ккал на день. Відомо, що для комфортного схуднення фахівці рекомендують підтримувати дефіцит енергії не більше 500 ккал на день, що дорівнює втраті 0,5 кг загальної маси тіла на тиждень. Таким чином, за умови раціонального харчування лише за рахунок екстер'єрних ігор практично можна забезпечити майже необхідний дефіцит.

При розрахунку MET було отримано ряд значень для середньої людини за показниками ВООЗ (**табл. 1**). При використанні методу розрахунку MET за витратами енергії на одиниці площі тіла маємо значення 104,76 Вт/год, що дає потужність роботи організму 1,5 Вт/кг маси тіла в стані спокою. При цьому фітнес-ігри даватимуть 429,8 Вт потужності, або 238,8 Вт/м^2, танцювальні та велотренажери − до 602 Вт або 334,4 Вт/м^2, екстер'єрні ігри − 192,5-270,9 Вт, або 106,95-150,5 Вт/м^2. Це в 4,1, 5,75 та 1,84-2,59 рази відповідно більше за тепловиділення в стані м'язового спокою.

При цьому для уникнення гіпертермії та гіпогідратації важливо дотримуватись норм надходження рідини в організм та слідкувати за тепловим балансом організму.

Таблиця 1 − Енергетичні затрати організму людини для різних видів ексергейм

Тип ексергейму	MET (ккал/кг×год)	Q (Дж)	P (Вт/кг× × год)
Фітнес-ігри	7,14	0,0017054	6,14
Танцювальні і велотренажери	7,14-10	0,0023885	6,14-8,6
Екстер'єрні	3,2-4,5	0,00076–0,001075	2,75-3,87

Людське тіло в таких обставинах розглядається як мікроенергетична система, а отримані показники можуть бути застосовані для моделювання площі контактів при живленні гаджетів за рахунок теплоти тіла, моделювання систем індивідуальної терморегуляції військових та робітників в несприятливих умовах.

Проте, поряд з енергетичним компонентом, для підтримки працездатності важливу роль також грає стресостійкість. Для підтвердження гіпотези про позитивний вплив ексергеймінгу саме на показники відновлення після стресу було проведено перший етап експерименту з застосуванням нагрудних пульсометрів та алгоритмів безкоштовної платформи Energy Health. При фіксації динаміки показника RMSSD у 80% студентів та у 60% членів волейбольної команди ЧНУ ім. Петра Могили було зафіксовано лише тенденцію до його зростання. На жаль, основним фактором такого динамічного зростання може бути не скільки саме застосування ексергеймінгу, а й фактор новизни та зміни діяльності як елемент відпочинку. Тому експеримент буде продовжено для отримання більш репрезентативних результатів.

Опитування серед членів волейбольної команди показало досить низький рівень обізнаності щодо ексергейму, що обмежувався знаннями про типи ігор Ring Fit Adventure та Pokémon Go. Цікаві результати дало інтерв'ю щодо відношення до ексергеймінгу з боку спортсменів та звичайних студентів. Було виявлено, що 80% студентів вважають геймифікацію методом мотивації, щоб більше старатись в тренуваннях; в той же час 70% спортсменів сприймають її, як спосіб розслаблення та зняття стресу.

Відповідно, проведені дослідження попередньо вказують на те, що використання геймифікації в навчальному процесі дозволить спонукати студентів до більш інтенсивних занять. В той же час використання ексергеймів в тренуваннях спортивної команди дозволить знизити інтенсивність тренувань та рівень стресу.

Такий підхід потребує тривалої перевірки на практиці, що дає стимул для подальших досліджень та розширення тренувальної бази за рахунок систем доповненої реальності.

Обговорення отриманих результатів. Таким чином, дослідження ефективності екстер'єрних мобільних ігор є досить новим напрямком в загальних дослідженнях ексергеймінгу.

В дослідженні [25] наведено огляд наукової публіцистики в 59 з 1534 знайдених автором статей з згадуванням екстер'єрної мобільної гри Pokemon Go від компанії Niantic. Проте в розглянутих публікаціях в основному описано дослідження щодо фізичної активності та кількості кроків в різні терміни гри.

В дослідженні [26] того ж автора наведено опитування 2191 гравців в Pokemon Go щодо впливу гри на здоров'я, масу тіла та фізичну та соціальну активність. Проте отримані авторами результати в більшій мірі охоплюють аудиторію від 18 до 30 років.

Для підліткової аудиторії було проведено дослідження [27], де описано вплив гри Pokemon Go на когнітивні показники та енергійну фізичну активність (MVPA) у підлітків. Автори вважають, що відмічені в усіх подібних дослідженнях високі результати перших тижнів проявляються завдяки полегшеному процесу гри на початкових рівнях. Тому, період дослідження в 8 тижнів мало підходить для отримання високої репрезентативності результатів дослідження.

В аспекті задоволеності грою дослідження з використанням гри Pokemon Go для 719 опитаних розкрито в дослідженні [28]. Проте, теоретичні та практичні наслідки таких ігор в тривалому періоді потребують додаткового обговорення.

Що цікаво, пошук по назвам інших екстер'єрних ексергеймів не дає жодних результатів, хоча всі ігри Niantic базуються на їх першій глобальній грі Ingress.

Відповідно більшість існуючих досліджень впливу екстер'єрних мобільних ігор на здоров'я людини прив'язані до популярної гри Pokemon Go і не описують ситуацію з таким типом ігор в цілому, а також ситуацію щодо спортсменів.

Тому, основною перевагою даного дослідження є виділення екстер'єрних мобільних ігор, як окремої категорії ексергеймів. Крім того, дослідження впливу ексергеймінгу на спортсменів серед проаналізованих джерел не зустрічались. Відтак, ми можемо з високою імовірністю говорити про унікальність такого дослідження.

Висновки

1. В ході аналіза основних наукових напрямків досліджень ексергейм наведено класифікацію, яка включає: домашні фітнес- і

йога-ігри; танцювальні; тренажерні (велотренажерні); кіннект-емуляція спорту та екстер'єрні мобільні ігри. Остання категорія в даному дослідженні охоплена вперше.

2. На основі показника MET охарактеризовано енергетичний та тепловий баланс навантажень при ексергеймінгу для визначення його перспектив у боротьбі з ожирінням. Ці розрахунки дозволять в перспективі створити датчики енергозатрат фізичної активності на основі показника тепловиділення тіла.
3. На основі показника відновлення після стресу RMSSD проведено перший етап експерименту щодо впливу ексергеймінгу на формування фізичної стресостійкості спортсменів та звичайних людей. При фіксації динаміки показнику RMSSD було зафіксовано тенденцію до його зростання у 8 з 10 учасників з складу ігрового ком'юніті та 6 з 10 учасників з складу волейбольної команди ЧНУ ім. Петра Могили. Проте отримані результати потребують перевірки у подальшій динаміці дослідження для виключення фактору новизни.

Перспективи подальших досліджень. Наступним етапом даного дослідження стане розробка комплексної системи моніторингу основних енергетичних та психофізичних показників для контролю прогресу спортсменів та використання в якості gamercize-обладнання для екстер'єрних мобільних ігор. Для цього в співробітництві з фахівцями з комп'ютерної інженерії розробляється «Система контролю тепловиділення тіла на основі плати Arduino LilyPad з живленням від теплоти тіла».

На базі даних про вплив фактору новизни буде розроблено індекс індивідуального сприйняття доповненої реальності, який стане своєрідним коефіцієнтом психоемоційної ефективності ексергеймінгу.

Окремим напрямком досліджень в даному аспекті може стати кіберспорт та перспективи інтеграції EXG-елементів до деяких кіберспортивних дисциплін.

Конфлікт інтересів. Автори цього дослідження підтверджують, що дослідження та публікація результатів не були пов'язані з будь-якими конфліктами щодо комерційних або фінансових відносин, відносин з організаціями та/або приватними особами, які могли бути пов'язані з дослідженням, а також взаємозв'язків співавторів статті

References

1. Gao Z, Zeng N, Pope ZC, Wang R, Yu F. Effects of exergaming on motor skill competence, perceived competence, and physical activity in preschool children [Internet]. J Sport Health Sci. 2019; 8(2): 106-113. PMid: 30997256. PMCid: PMC6450920. doi: 10.1016/j.jshs.2018.12.001
2. Chukhlantseva N, Chukhlantsev A. The Use of Active Video Games in Physical Education and Sport. *Path Sci.* 2017; 3(2): 4-15. doi: 10.22178/pos.19-5
3. Norris E, Hamer M, Stamatakis E. Active Video Games in Schools and Effects on Physical Activity and Health: A Systematic Review. *J Pediatr*. 2016; 172: 40-46. PMid: 26947570. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.02.001
4. Janssen I. Estimating Whether Replacing Time in Active Outdoor Play and Sedentary Video Games With Active Video Games Influences Youth's Mental Health. *J Adolesc Health*. 2016; 59(5): 517-522. PMid: 27567064. doi: 10.1016/j.jadohealth.2016.07.007
5. Radon K, Fürbeck B, Thomas S, Siegfried W, Nowak D, von Kries R. Feasibility of activity-promoting video games among obese adolescents and young adults in a clinical setting. *J Sci Med Sport*. 2011; 14(1): 42-45. PMid: 20837400. doi: 10.1016/j.jsams.2010.07.009
6. Yazgan YZ, Tarakci E, Tarakci D, Ozdincler AR, Kurtuncu M. Comparison of the effects of two different exergaming systems on balance, functionality, fatigue, and quality of life in people with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler Relat Disord.* 2020; 39: 101902. PMid: 31924591. doi: 10.1016/j.msard.2019.101902
7. Ozdogar AT, Ertekin O, Kahraman T, Yigit P, Ozakbas S. Effect of video-based exergaming on arm and cognitive function in persons with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler Relat Disord.* 2020; 40: 101966. PMid: 32045868. doi: 10.1016/j.msard.2020.101966
8. Karssemeijer EGA, Bossers WJR, Aaronson JA, Sanders LMJ, Kessels RPC, Olde Rikkert MGM. Exergaming as a Physical Exercise Strategy Reduces Frailty in People With Dementia: A Randomized Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2019; 20(12): 1502-1508. PMid: 31409559. doi: 10.1016/j.jamda.2019.06.026
9. van Santen J, Dröes RM, Twisk JWR, Blanson Henkemans OA, van Straten A, Meiland FJM. Effects of Exergaming on Cognitive and Social Functioning of People with Dementia: A Randomized Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2020; 21(12): 1958-1967. PMid: 32651132. doi: 10.1016/j.jamda.2020.04.018
10. Bond S, Laddu DR, Ozemek C, Lavie CJ, Arena R. Exergaming and Virtual Reality for Health: Implications for Cardiac Rehabilitation. Curr Probl Cardiol. 2021; 46(3): 100472. PMid: 31606141. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2019.100472

11. Henrique PPB, Colussi EL, De Marchi ACB. Effects of Exergame on Patients' Balance and Upper Limb Motor Function after Stroke: A Randomized Controlled Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019; 28(8): 2351-2357. [sited 2021 May 20]. PMid: 31204204. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.05.031
12. Yein N, Pal S. Analysis of the user acceptance of exergaming (fall- preventive measure) - Tailored for Indian elderly using unified theory of acceptance and use of technology (UTAUT2) model. *Entertain Comput*. 2021; 38: 100419. doi: 10.1016/j.entcom.2021.100419
13. Zheng H, Li J, Salmon ChT, Theng YL. The effects of exergames on emotional well-being of older adults. *Comput Hum Behav*. 2020; 110: 106383. [sited 2021 May 20]. doi: 10.1016/j.chb.2020.106383
14. Gallou-Guyot M, Mandigout S, Bherer L, Perrochon A. Effects of exergames and cognitive-motor dual-task training on cognitive, physical and dual-task functions in cognitively healthy older adults: An overview. *Ageing Res Rev.* 2020; 63: 101135. [sited 2021 May 20]. PMid: 32768594. doi: 10.1016/j.arr.2020.101135
15. Cacciata M, Stromberg A, Lee JA, Sorkin D, Lombardo D, Clancy S, et al. Effect of exergaming on health-related quality of life in older adults: A systematic review [Internet]. *Int J Nurs Stud*. 2019; 93: 30-40. [sited 2021 May 20]. PMid: 30861452. PMCid: PMC8088196. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2019.01.010
16. Bakker J, Donath L, Rein R. Balance training monitoring and individual response during unstable vs. stable balance Exergaming in elderly adults: Findings from a randomized controlled trial. *Exp Gerontol*. 2020; 139: 111037. PMid: 32730797. doi: 10.1016/j.exger.2020.111037
17. Berry LL, Seiders K, Hergenroeder AC. Regaining the Health of a Nation: What Business can do about Obesity. *Organizat Dynam*. 2006; 35(4): 341-356. [sited 2021 May 20]. doi: 10.1016/j.orgdyn.2006.08.003
18. White M, Lehmann H, Trent M. 31: Disco dance video game-based interventional study on childhood obesity. *J Adolesc Health*. 2007; 40(2): Suppl S32. [sited 2021 May 20]. doi: 10.1016/j.jadohealth.2006.11.084
19. Rüth M, Kaspar K. Exergames in formal school teaching: A pre-post longitudinal field study on the effects of a dance game on motor learning, physical enjoyment, and learning motivation. *Entertain Comput.* 2020; 35: 100372. [sited 2021 May 20]. doi: 10.1016/j.entcom.2020.100372
20. Quintas A, Bustamante JC, Pradas F, Castellar C. Psychological effects of gamified didactics with exergames in Physical Education at primary schools: Results from a natural experiment. *Comput Educ*. 2020; 152: 103874. [sited 2021 May 20]. doi: 10.1016/j.compedu.2020.103874
21. Pasco D, Roure C. Situational interest impacts college students' physical activity in a design-based bike exergame. *J Sport Health Sci*. 2021 Mar 17; S2095-2546(21)00028-4. [sited 2021 May 20]. PMid: 33722758. doi: 10.1016/j.jshs.2021.03.003
22. McGann J, Issartel J, Hederman L, Conlan O. PaCMAn: A 'principled' framework, arising from a systematic review of the literature, to underpin design and deployment of video games for motor skill acquisition. *Entertain Comput*. 2019; 31: 100310. [sited 2021 May 20]. doi: 10.1016/j.entcom.2019.100310
23. Zhang H, Wang D, Wang Y, Chi Y, Miao Ch. Development and validation of a practical instrument for evaluating players' familiarity with exergames. *Int J Hum-Comput Stud*. 2021; 145: 102521. [sited 2021 May 20]. doi: 10.1016/j.ijhcs.2020.102521
24. Rabbani A, Baseri MK, Reisi J, Clemente FM, Kargarfard M. Monitoring collegiate soccer players during a congested match schedule: Heart rate variability versus subjective wellness measures. Physiol Behav. 2018; 194: 527-531. [sited 2021 May 20]. PMid: 29981763. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.07.001
25. Wang AI. Systematic literature review on health effects of playing Pokémon Go. *Entertain Comput*. 2021; 38: 100411. [sited 2021 May 20]. doi: 10.1016/j.entcom.2021.100411
26. Wang AI, Skjervold A. Health and social impacts of playing Pokémon Go on various player groups. *Entertain Comput*. 2021; 39: 100443. [sited 2021 May 20]. doi: 10.1016/j.entcom.2021.100443
27. Ruiz-Ariza A, Casuso RA, Suarez-Manzano S, Martínez-López EJ. Effect of augmented reality game Pokémon GO on cognitive performance and emotional intelligence in adolescent young. Comput Educ. 2018; 116: 49-63. [sited 2021 May 20]. doi: 10.1016/j.compedu.2017.09.002
28. Qin Y. Attractiveness of game elements, presence, and enjoyment of mobile augmented reality games: The case of Pokémon Go. *Telemat Inform*. 2021; 62: 101620. [sited 2021 May 20]. doi: 10.1016/j.tele.2021.101620

УДК 796.012.6.015+793.7-028.23

ПОЗИТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ ЕКСЕРГЕЙМИНГА НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПОСЛЕ СТРЕССА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ЭКВИВАЛЕНТ ЗАДАЧ ДЛЯ СПОРТСМЕНОВ И ГЕЙМЕРОВ (НА ПРИМЕРЕ ЭКСТЕРЬЕРНЫХ МОБИЛЬНЫХ ИГР)

Андреев В. І., Случак А. И., Андрющенко М. И., Маер В. Я.

Резюме. В статье раскрыты общие аспекты эксергейминга (EXG) как инструмента физического развития и снижение психологических нагрузок в ходе тренировок.

Цель. Главная идея статьи заключается в определении положительного влияния эксергейминга на организм по двум критериям – на стрессоустойчивость (на основе показателя скорость восстановления

после физического стресса, англ. RMSSD) и на борьбу с ожирением (на основе метаболического эквивалента, англ. MET - metabolic equivalent of task).

Материал и методы. Основным качественным критерием исследования является разница между влиянием эксергейминга как разгрузочного психологического фактора на спортсмена и как мотиватора на рядового пользователя. Описаны основные категории подвижных видеоигр и главные вехи их истории. Особое внимание уделено эксергейм-киберспорту, что выражается в 19 соревнованиях на танцевальных тренажерах (World Pump Festival и Just Dance) и вхождении велоспортивной киберплатформы Zwift в список киберспортивных дисциплин eSports League. Выделены: домашние, медицинские, танцевальные, велотренажерные EXG, а также киннект-эмуляция спорта, классические видеоигры с gamercize-управлением и экстерьерные видеоигры. Расчеты основаны на опросе среди 190 участников игровых чатов украинского сообщества пользователей экстерьерных игр компании Niantic.

Результаты. Проведен анализ энергетического баланса основных типов эксергейм на базе показателя MET. Показано, что затраты энергии экстерьерных игр на базе опроса о пройденном расстоянии составляют около 5,65 ккал на 1 кг массы тела в день, в то время как энергетические затраты на фитнес-игру - 7,14 ккал на танцевальные видеоигры - 7 , 14-10,0 ккал. При этом, тепловыделение на единицу площади тела по сравнению с данными в состоянии относительного мышечного покоя, возрастает для фитнес-игр в 4,1 раза, для танцевальных видеоигр в 5,75 и для экстерьерных - в 1,84-2, 59 раза больше тепловыделение в состоянии покоя.

Выводы. На основе показателя RMSSD с помощью платформы Energy Health проведен первый этап исследования влияния экстерьерных EXG на формирование стрессоустойчивости. Зафиксирована тенденция роста скорости восстановления после стресса 80% рядовых пользователей и 60% профессиональных спортсменов. При этом фактор новизны преобладал именно для спортсменов, ведь игроки экстерьерных мобильных игр был свой стаж. Соответственно можно говорить об определенном долгосрочном эффекте экстерьерных мобильных игр как инструмента тренировки стрессоустойчивости.

Ключевые слова: киберспорт, эксергейминг, экстерьерные мобильные игры, скорость восстановления после физического стресса, метаболический эквивалент.

UDC 796.012.6.015 + 793.7-028.23

Positive Impact of Exergaming on Recovery from Stress and Metabolic Equivalent of Tasks for Athletes and Gamers (on the Example of Outdoor Mobile Games)

Andreev V. I., Sluchak O. I., Andryushchenko M. I., Maer V. Ya.

Abstract. The research focuses on exergaming as an instrument of physical traning for stress tolerance.

The purpose of the study is to determine the positive effect of exergaming on two criteria: 1) on stress resistance based on root mean square of successive differences (speed of recovery after physical stress); 2) to combat obesity on the basis of metabolic equivalent of task. The main difference between simple gamer and professional sportsman reaction to the exergaming was developed. For example, exergaming is one of the best types of unloading workout for sportsman and one of the best motivator for more intence workout for simple exergamer. The main categories of exergames classification were reviewed in economic and scientific context of the exergame industry. Main exergaming types include: home, medical, dance and bike exergaming, connect emulation of the sport, role-playing game with gamercize-control and outdoor mobile games.

Materials and methods. Nineteen competitions of dance exergaming (World Pump Festival and Just Dance) and eSports League discipline of bike exergaming (Zwift) have been identified in aspects of cybersports. This article is confirmed in 2 experimental researches about: 1) metabolic equivalent of task in main exergaming types and outdoor mobile games in particular; 2) speed of recovery after physical stress. Study of metabolic equivalent of task for the exterior mobile games is based on Ukraine Niantic games community survey (190 members).

Results and discussion. Average playing experience for the Niantic games (Ingress, Pokémon Go and Harry Potter: Wizards Unite) community was 4 years (59% ≤5 years and 41% >5 years). The distance travelled during this time was about 7429 kilometers (32% passed more than 10,000 km). Metabolic equivalent of task and body heat balance was modelled on the basis of the survey data and metabolic WHO constants and body heat constants of ANSI standart. Exterior games take 5.65 kkal to 1 kg per 1 day, home fitness exergaming (Power Pad, Let's Yoga, Personal Trainer: Walking) takes 7.14 kkal to 1 kg per 1 day, dance exergames take 7.14-10 kkal to 1 kg per 1 day. In the body heat equivalent, this is 4.1 times more than at rest for home-fitness videogames, 5.75 times more than at rest for dance exergaming and 1.84-2.59 times more than at rest for exterior mobile exergames.

Conclusion. Based on the indicators of root mean square of successive differences with the help of Energy Health free platform, the first stage of the research on the influence of outdoor exergames on the formation of stress tolerance was held. Root mean square of successive differences monitoring was carried out for 20 participants (10 Black Sea State University volleyball team members and 10 Niantic game community members). An increase in root mean square of successive differences was recorded for 80% of gamers and 60% of athletes. Moreover, the novelty factor acted precisely in athletes, which indicates long-term effectiveness of outdoor mobile games as an instrument of physical traning for stress tolerance.

Keywords: cybersport, exergaming, outdoor mobile games, speed of renewal for physical stress, metabolic equivalent.

ORCID and contributionship:
Vyacheslav I. Andreev: 0000-0003-1143-8043[E,F]
Olexander I. Sluchak: 0000-0001-5051-0648[D]
Marina I. Andryushenko: 0000-0001-5895-7911[A]
Vasil Ya. Maer: 0000-0002-3108-4716[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
Olexander I. Sluchak
Black Sea National University,
Researchpart
10, 68 Desantnykiv St., Mykolaiv 54003, Ukraine
tel: +38067-252-76-87, e-mail: slu4ok@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/jmbs06.04.217
УДК 796.012.1-057.875-055.2:797.2

Глухов І. Г.[1], Пітин М. П.[2], Дробот К. В.[1], Глухова Г. Г.[1]

ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ СТУДЕНТОК ЗА ПІДСУМКАМИ РЕАЛІЗАЦІЇ ІНДИВІДУАЛЬНО-МОТИВАЦІЙНИХ РІВНІВ СИСТЕМИ НАВЧАННЯ ПЛАВАННЯ

[1]Херсонський державний університет, Україна
[2]Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського, Україна

Мета дослідження. Встановити зміни показників функціональної підготовленості студенток закладів вищої освіти за підсумками реалізації програм занять на різних індивідуально-мотиваційних рівнях системи навчання плавання.

Матеріал та методи. До дослідження було залучено дівчат 18−20 років Херсонського державного університету Залучено чотири експериментальні групи, що представляли різні індивідуально-мотиваційні рівні занять плаванням (1ЕГ, n=23 осіб ; 2ЕГ, n=26; 3ЕГ, n=23; 4ЕГ, n=21 відповідно) та контрольну групу (n=29) із заняттями загального спрямування. Усі програми (експериментальні та контрольна) були розраховані на 18 занять упродовж першого навчального семестру, тривалість окремого занять становила 60 хвилин. Вивчалися зміни показників довжини і маси тіла, частоти серцевих скорочень у спокої, артеріального та пульсового тиску, індекси Робінсона, Кардю, Кетле, Скібінського, Хільденбранта, Штанге та Генчі, Життєвого індексу та проби Розенталя.

Результати. Визначення вихідного рівня функціональних показників студенток усіх експериментальних та контрольної груп дало підстави констатувати перебування показника їх значень в межах вікової норми для людей, що не займаються спортом. Отримані дещо вищі показники частоти серцевих скорочень у стані спокою для представників експериментальних груп пов'язані з вищими вимогами до діяльності серцево-судинної та киснево-транспортної системи організму дівчат в умовах виконання фізичного навантаження а специфіки засобів плавання. Підтверджено попередні припущення, що відсутність граничних фізичних навантажень, не здатні суттєво вплинути на показники артеріального тиску, частоту серцевих скорочень у стані спокою, ряд індексів як за експериментальною, так й за контрольною програмою занять.

Висновки. Якісний зміст занять фізичною культурою та спортом до поступлення в заклади вищої освіти формують певну базу функціональної підготовленості, що має вираження в показниках у стані спокою та характеризується оптимізацію діяльності життєво важливих органів та систем організму студентської молоді та незначно піддається корекції внаслідок застосування програм занять на різних індивідуально-мотиваційних рівнях системи навчання плавання студентів закладів вищої освіти.

Ключові слова: ефективність, значення, порівняння, функціональна підготовленість.

Зв'язок роботи з науковими темами та планами. Дослідження виконане згідно зведеного плану науково-дослідної роботи Львівського державного університету фізичної культури, теми 3.3 «Теоретико-методичні аспекти оптимізації рухової активності різних груп населення»; та плану науково-дослідної роботи Херсонського державного університету, тема «Теоретичні і методичні основи навчання плаванню різних груп населення».

Вступ. Узагальнення інформації дає підстави для виокремлення проблемного поля пов'язаного з оновленою структурою компетенцій майбутніх фахівців різних галузей діяльності, незадовільним рівнем здоров'я сучасної студентської молоді, високим прикладним значення плавання, зниженням обсягів фізичного виховання в закладах вищої освіти на тлі недооцінки ефективності засобів плавання [1, 2, 3, 4].

На сьогодні розроблено значну кількість авторських підходів до навчання плавання та розв'язання низки науково-практичних завдань цього процесу серед студентської молоді. Зазначимо на змістовому наповненні наукових праць окремих авторів спрямованих на загальні підходи навчання плаванню; випереджувальне та пришвидшене навчання плаванню; навчанню плаванню студентів спеціальних медичних груп; методики подолання студентами водобоязні, застосування рухливих ігор, варіативності засобів плавальної підготовки студентів окремі аспекти організації безпосереднього процесу навчання плаванню у фізичному вихованні [5, 6, 7, 8].

Однак, відсутність якісного обґрунтування організаційного та методичного забезпечення цього процесу з позицій об'єктивних критеріїв забезпечення здоров'я та функціональної підготовленості студентської молоді визначають актуальність цього напряму наукового дослідження [9, 10, 11].

Мета дослідження. Встановити зміни показників функціональної підготовленості студенток закладів вищої освіти (ЗВО) за підсумками реалізації програм занять на різних індивідуально-мотиваційних рівнях системи навчання плавання.

Матеріал та методи дослідження. *Учасники дослідження*. До дослідження було залучено дівчат 18−20 років, що навчалися в Херсонському державному університеті, які упродовж 2020−2021 навчального року та обрали як основний зміст занять з фізичного виховання – плавання. Вони були віднесені до експериментальних груп, що займалися плаванням на чотирьох індивідуально-мотиваційних рівнях системи навчання плавання. Для першого індивідуально-мотиваційного рівня характерною відмінністю було те, що студентки мали великий рівень страху щодо перебування у воді та не вміли плавати (1ЕГ, кількість становила 23 особи). Другий індивідуально-мотиваційний рівень представлений студентками, які мали незначний рівень страху щодо перебування у воді, проте та не вміли плавати (2ЕГ, n=26). Для третього індивідуально-мотиваційного рівня характерним було те, що студентки мали вміння/навики триматися на воді та плавали довільним способом (3ЕГ, n=23). До четвертого індивідуально-мотиваційного рівня віднесено студенток, які володіли вміннями та навиками з плавання та мали бажання займатись та вдосконалювати техніку надалі (4ЕГ, n=21). До контрольної групи належали студентки, які займалися у загальних групах фізичного виховання (КГ, n=29).

Організація дослідження. Усі програми (експериментальні та контрольна) були розраховані на 18 занять упродовж першого навчального семестру. Така особливість визначена відповідно до мінімальних нормативних вимог зі сторони фізичного виховання у Херсонському державному університеті та можливостей індивідуальної траєкторії навчання студентів. Тривалість занять становила 60 хвилин.

Серед показників, які вивчалися були такі [5, 9, 10, 11, 12]:

- *антропометрія, що* використовувалася для з'ясування розмірів і маси тіла згідно з загальноприйнятим положенням й вимогами;
- *спірометрія* – дослідження функції зовнішнього дихання, що включало в себе реєстрацію дихального об'єму повітря і його швидкісних показників;
- *пульсометрія* (у стані спокою) – визначали частоту серцевих скорочень (ЧСС) з метою оцінювання економічності роботи серця;
- *пульсовий тиск* (ПТ) визначався за формулою: **ПТ= АТс – АТд**;
- *індекс Робінсона* (ІР) показник, за значенням якого судять про функціональні можливості організму, що відображає стан функціонування серцево-судинної системи у спокої, розрахований за формулою: **ІР=ЧСС х АТс / 100**;
- *вегетативний індекс Кардю* (ВІК, у.о.) свідчив про стан вегетативного тонусу, розраховувався за формулою: **ВІК=(1 – АТд / ЧСС) х 100**;
- *життєвий індекс* (ЖІ, мл/кг) як показник відповідності стану функціонування дихальної системи індивідуальним особливостям студента, передбачав об'єктивізацію показника ЖЄЛ за формулою:

ЖІ=ЖЄЛ (мл) / маса тіла (кг);

- *індекс Кетле* (ІК, г/см) – оцінювання ступеню відповідності маси та довжини тіла, визначався за формулою: **ІМТ=МТ (г)/Р² (см)**;
- *індекс Скібінського* (ІС) характеризував потенційні можливості системи зовнішнього дихання, ступінь стійкості організму до дефіциту кисню, визначався за формулою:

ІС=ЖЄЛ х Твид / ЧСС,

де: Твид – час затримки дихання на видиху, с;

- *коефіцієнт Хільденбранта* (КХ) для оцінки вегетативного тонусу, розраховували за формулою: **КХ=ЧСС / ЧД**.
- *проби Штанге та Генчі* – характеризували функціональний стан дихальної системи організму;
- *проба Розенталя* дала змогу визначити витривалість дихальних м'язів (міжреберні, діафрагма).

Проведення дослідження не суперечить нормам українського законодавства та відповідає вимогам Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність» від 26 листопада 2015 року № 848-VIII. Кожен учасник підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності учасників.

Статистичний аналіз. Проводили розрахунки головних одномірних статистик: середнього арифметичного – $\bar{X}$, стандартної помилки середнього – m; t-критерію Стьюдента – для встановлення відмінностей між двома вибірками за базовий приймали 5% рівень статистичної вірогідності – p (вірогідність не менша ніж 0,95); під час аналізу результатів усередині кожної вибірки використовували значення t для порівняння результатів зв'язаних вибірок, різних груп – для непов'язаних вибірок.

Результати дослідження та їх обговорення. Ефективність запропонованих програм визначалася за допомогою кількох груп показників. У цій статті представлено дані функціональної підготовленості та їхньої зміни за час педагогічного експерименту та з'ясування рівня покращення чи уникнення негативних змін у показниках студентів, що вивчалися (**табл. 1**).

За відносно сталими показниками антропометрії (довжина та маса тіла), як і у випадку студентів

Таблиця 1 – Зміни показників функціональної підготовленості студенток на різних індивідуально-мотиваційних рівнях системи навчання плавання у межах фізичного виховання ЗВО

Показники			Індивідуально-мотиваційні рівні								Контрольна група (n=29)	
			перший (n=23)		другий (n=26)		третій (n=23)		четвертий (n=21)			
			до	після	до	після	до	після	до	після	до	після
Довжина тіла, см		X	163,30	163,74	164,42	164,65	166,04	166,30	165,62	165,76	165,28	165,45
		m	5,01	4,74	5,32	5,17	4,38	4,17	4,25	4,15	4,94	4,97
Маса тіла, кг		X	53,91	54,39	55,08	55,27	53,70	53,65	54,71	54,81	54,24	54,28
		m	3,25	2,61	2,64	2,47	3,27	2,64	3,08	2,68	2,52	2,45
ЧСС у спокої, уд/хв		X	75,57	74,83	75,50	75,08	76,13	75,78	75,05	74,81	76,72	76,28
		m	2,33	1,77	2,69	2,08	1,77	1,59	2,75	2,02	2,20	1,87
АТ, мм.рт.ст	систолічний	X	119,70	119,22	118,88	118,96	118,96	119,04	119,67	119,57	119,66	118,90
		m	3,17	3,48	3,48	3,84	3,20	3,28	3,29	3,19	3,11	3,04
	діастолічний	X	75,30	74,65	75,88	75,69	75,96	76,35	75,81	75,95	75,41	74,66
		m	3,02	2,79	3,25	2,90	2,70	2,96	3,96	2,96	3,30	2,88
Пульсовий тиск, мм.рт.ст		X	44,39	44,57	43,00	43,27	43,00	42,70	43,86	43,62	44,24	44,24
		m	4,47	3,91	4,83	4,08	3,88	3,57	5,99	4,95	3,80	4,34
Індекс Робінсона, ум.од.		X	90,46	89,21	89,81	89,35	90,56	90,22	89,81	89,44	91,80	90,69
		m	4,07	3,33	5,10	4,52	3,10	3,42	4,11	3,17	3,50	3,23
Індекс Кардю, ум.од.		X	0,23	0,18	-0,62	-0,88	0,21	-0,80	-1,15	-1,57	1,64	2,05
		m	5,58	4,38	5,45	4,51	3,26	4,66	6,42	4,21	4,99	4,87
Життєвий індекс, ум.од.		X	43,92	44,08	43,51	43,95	44,41	45,00	44,19	45,01	43,63	43,77
		m	2,98	2,55	2,16	2,13	3,27	2,75	2,51	2,15	2,21	1,93
Індекс Кетле, ум.од.		X	20,28	20,34	20,45	20,45	19,52	19,43	19,97	19,96	19,91	19,87
		m	1,85	1,57	1,84	1,62	1,61	1,37	1,34	1,07	1,54	1,32
Індекс Скібінського, ум.од.		X	953,82	1022,56	1017,10	1067,02	1029,27	1087,80	1150,04	1207,43	982,78	999,59
		m	109,13	107,38	97,21	81,74	96,42	83,77	88,86	93,87	98,70	93,73
Індекс Хильденбранта, ум.од.		X	4,22	4,39	4,32	4,53	4,32	4,51	4,36	4,57	4,33	4,39
		m	0,32	0,19	0,37	0,27	0,29	0,24	0,31	0,23	0,33	0,27
Проба Штанге, с		X	30,52	31,96	32,08	33,04	32,96	34,22	35,76	36,67	31,93	32,14
		m	3,25	3,02	2,87	2,55	2,60	2,33	2,39	2,63	3,34	2,91
Проба Генчі, с		X	23,04	24,83	24,65	25,54	26,17	26,83	27,38	28,19	23,90	24,03
		m	2,77	1,83	2,81	2,16	2,12	2,19	1,99	1,89	2,85	2,28
Проба Розенталя, бали		X	2,57	2,91	2,65	2,92	2,96	3,22	3,24	3,52	2,62	2,66
		m	0,59	0,60	0,63	0,74	0,56	0,67	0,70	0,51	0,56	0,61

не зафіксували значних відмінностей між представницями різних груп. На різних індивідуально-мотиваційних рівнях середньо групові показники довжини тіла студенток становили від 163,30 до 166,04 см. 174,79−178,14 см. Коливання за відсотковими значеннями спостерігалося в межах 0,69−1,68% на користь тієї чи іншої групи студенток ($p>0,05$). Зважаючи на сталість зазначеного показника, при найменших змінах усередині групи, вони можуть переходити на статистично вірогідний рівень. Так відбулося у випадку 1ЕГ (0,27%, $p\leq0,01$), 2ЕГ (0,14%, $p=0,03$), 3ЕГ (0,16%, $p=0,03$) та КГ (0,10%, $p=0,02$). По завершенні педагогічного експерименту не було встановлено статистично вірогідних відмінностей між представниками різних груп студенток, відмінності становили 0,19−1,57% ($p>0,05$) на користь тієї чи іншої групи. Зазначені зміни можно пов'язати з онтогенезом організму дівчат та індивідуальними особливостями темпів розвитку за цією ознакою.

Схожою виявилася ситуація масою тіла студенток. За абсолютними значеннями загальні для усіх дівчат перебували в діапазоні 53,70−55,08 кг ($p>0,05$) на початковому етапі дослідження. У ході дослідження, завдяки певним розвивальним впливам в межах реалізації програм занять на окремих індивідуально-мотиваційних рівнів системи навчання плавання студентів ЗВО було засвідчено достовірні зміни лише для представниць 1ЕГ, що становили 0,89% ($p=0,04$). Для студенток інших груп не відбулося статистично вірогідних змін (0,06%, $p>0,05$). Однак, по завершенні педагогічного експерименту між студентками різних груп були встановлені окремі статистично

вірогідні відмінності. Зокрема представниці 2ЕГ (другий індивідуально-мотиваційний рівень) переважали студенток 3ЕГ (третій індивідуально-мотиваційний рівень) на 8,82% (p≤0,05). У всіх інших випадках таких відмінностей не було.

Середньо групові значення ЧСС становили від 75,05 до 76,72 уд./хв. Проте зіставлення цього показника між представниками різних груп вказало на перевагу представниць лише в одному випадку, студенток 4ЕГ над представницями КГ (2,23%, p=0,02). Це засвідчує дещо вищу економічність роботи серцево-судинної системи тих студенток, які мали ґрунтовний досвід занять плаванням до початку навчання в ХДУ. За час педагогічного експерименту встановлено підвищення економічності діяльності серцево-судинної системи для представниць лише 1ЕГ на статистично вірогідному рівні (0,98%, p=0,02). В інших групах ЧСС у стані спокою змінилося незначно (0,32−0,58%, p>0,05 від вихідного рівня). Виявлені внутрішньо групові зміни цього показника дали підстави для формування достовірної переваги студенток 1ЕГ та 2ЕГ над представницями КГ (1,94%, p≤0,01 та 1,60%, p=0,02) та збереження статистично вірогідних відмінностей 4ЕГ та КГ на рівні 2,23% (p=0,01) на корить перших.

Вивчення функціональних показників (АТ систолічний, діастолічний та пульсовий тиск) дало змогу констатувати природній перебіг та відповідність віковим нормам. Для показника систолічного артеріального тиску за середньо груповими показниками спостерігалися достатньо урівноважені значення від 118,88 до119,67 мм.рт.ст. на вихідному етапі дослідження. За час педагогічного експерименту у жодній з груп (ЕГ чи КГ) не відбулося статистично вірогідних змін (0,06−0,63% від вихідного рівня, p>0,05).

Схожа ситуація була зафіксована для показників діастолічного артеріального тиску за середньо груповими показниками. Значення студентів 1−4 ЕГ та КГ перебували в межах від 75,30 до 75,96 мм.рт.ст. на вихідному етапі дослідження. За час педагогічного експерименту в жодній з груп не встановлено статистично вірогідних змін, а відносні зміни середньо групового показника становили 0,19−1,01% від вихідного рівня, p>0,05. Проте у підсумку це дало змогу сформувати одну статистично вірогідну відмінність − перевагу представниць 3ЕГ над КГ (2,22%, p=0,04), що є підтвердженням наявності певних індивідуальних особливостей сприйняття та реагування організму дівчат на специфіку фізичних навантажень застосованих у програмах занять [1, 5, 10].

Аналізування цієї групи завершимо даними пульсового тиску. Вони не мали значних коливань в ході дослідження. Усі отримані значення, отримані в педагогічному експерименті, перебували в межах норми та свідчили про нормальний перебіг та функціонування організму дівчат 18−20 років. Вихідні показники пульсового тиску перебували в межах 43,00−44,39 мм.рт.ст. Упродовж дослідження не відбулося статистично невірогідних зміни цього показника (p>0,05), хоча в підсумку й дещо змінило межі (42,70−44,57 мм.рт.ст.) для представниць різних груп.

При вивчення даних індексу Робінсона встановлено, що вихідні дані дівчат перебували в межах норми, а абсолютні значення до та після педагогічного експерименту коливалися від 89,21 до 91,80 бали.

Вивчення групової динаміки дало підстави стверджувати, що як на початку педагогічного експерименту, так і по його завершення між представницями різних груп (1−4ЕГ та КГ) не було виявлено статистично вірогідних переваг тієї чи іншої групи. Відмінності на початку педагогічного експерименту становили 0−2,22% (p>0,05) та 0,11−1,52% (p>0,05) по його завершення між представницями різних груп, залучених до дослідження.

За час реалізації програм занять на різних індивідуально-мотиваційних рівнях системи навчання плавання студентів ЗВО, лише у двох випадках зафіксовано статистично вірогідні внутрішньо групові зміни цього показника. Це спостерігалося для студенток 1ЕГ (1,39%, p=0,03) та КГ (1,21%, p=0,02), що суттєво не вплинуло на структуру міжгрупових відмінностей значень індексу дівчат по завершення ПЕ.

Дослідження нейрорегуляторних механізмів дівчат за функцією циркуляції крові із використанням індексу Кардю вказало, що на початку дослідження у більшості студенток різних груп спостерігалися збалансований тип нервової системи. Це виявлено для представниць 1−4ЕГ та переваги діяльності парасимпатичної для студенток КГ.

У ході дослідження та реалізації програм занять плаванням на різних індивідуально-мотиваційних рівнів можна спостерігати відсутність статистично вірогідних зміни значень індексу Кардю для усіх груп дівчат (p>0,05) зі значними коливаннями абсолютних значень показника, що зумовлене специфікою його формування та інтерпретації. За результатами педагогічного експерименту для представниць усіх груп (1−4ЕГ та КГ) збереглися загальні тенденції всередині групи.

Вважаємо більш інформативними у частині доказовості та ефективності різних підходів до формування методичного змісту програм занять та, зокрема, застосуванні засобів плавання в межах системи навчання плавання виступає життєвий індекс.

На початку дослідження було зафіксовано значення життєвого індексу для генеральної сукупності дівчат, залучених до педагогічного експерименту на рівні 43,63−44,41 ум.од. (мл./кг). Статистично вірогідних відмінностей між представницями різних груп не було зафіксовано, перевага студенток тієї чи іншої групи становила 0,28−2,06% (p>0,05). Це доповнює раніше отриману інформацію (на прикладі юнаків), щодо переваг систематичних занять плаванням до вступу в ЗВО та є свідченням якісної довготривалої адаптації організму дівчат при заняттях у відповідних спортивних секціях.

За час реалізації окремих програм плавання (за різними індивідуально-мотиваційними рівнями) статистично вірогідні зміни зазначеного показника усередині груп відбулися для студенток 3ЕГ (1,33%, p=0,01) та 4ЕГ (1,87%, p≤0,01) від вихідного рівня відповідно. Після завершення педагогічного експерименту статистично вірогідні відмінності були зафіксовані лише в одному випадку, між даними студенток 4ЕГ та КГ. Згідно них представниці 4ЕГ переважали студенток КГ уже на вихідному рівні на 2,76% (p=0,04).

Аналізування даних за індексом Кетле підтвердило, що залучені до дослідження груп студенток не мали суттєвих розбіжностей від нормативних показників. На початку педагогічного експерименту значення цього індексу перебували у межах 19,52−20,45 ум.од. для усіх ЕГ та КГ. Відмінності між представницями окремих груп дівчат не перевищували статистично вірогідних значень (p>0,05) та коливалися у відсоткових межах від 0,30 до 4,55% на користь студенток тієї чи іншої групи. За підсумками реалізації програм занять на різних індивідуально-мотиваційних рівнях не відбулося внутрішньогрупових статистично вірогідних змін. Представниці різних ЕГ несуттєво покращили значення за цим індексом (0−0,43% від вихідного рівня, p>0,05), а КГ – 0,21% (p>0,05) від вихідного рівня відповідно. де покращення становило 0,79% (p>0,05). Водночас несуттєві зміни різнохарактерні зміни усередині експериментальних та контрольної групи дали підстави для формування статистично вірогідних відмінностей між дівчатами 1ЕГ та 3ЕГ (4,45%, p=0,04) та 2ЕГ і 3ЕГ (4,95%, p=0,02) на користь представниць третього індивідуально-мотиваційного рівня занять системи навчання плавання студентів ЗВО.

За підсумками аналізування даних індексу Кетле можна стверджувати про нормальний перебіг та фізичний розвиток дівчат, залучених до реалізації системи навчання плавання в межах фізичного виховання у ЗВО. Також, можна говорити про ефективність в окремих випадках, порівняно із представницями контрольної групи.

При аналізуванні даних юнаків і для дівчат при обговоренні ситуації за індексом Скібінського встановлена значна кількість статистично вірогідних внутрішньо групових змін та міжгрупових відмінностей на початку та по завершення педагогічного експерименту.

Уже на вихідному етапі дослідження зафіксовано статистично вірогідні відмінності між представницями 1ЕГ та 2ЕГ (6,63%. p=0,03), 1ЕГ та 3ЕГ (7,91%, p=0,01), 1ЕГ та 4ЕГ (20,57%, p≤0,01), 2ЕГ та 4ЕГ (13,07%, p≤0,01), 3ЕГ та 4ЕГ (11,73%, p≤0,01), 3ЕГ і 4ЕГ над КГ (8,11 та 17,21 при p≤0,01). У всіх випадках перевагу отримали студентки, що представляють вищий ієрархічний рівень системи навчання плавання студентів ЗВО.

Впродовж педагогічного експерименту студенткам усіх експериментальних груп, на відміну від студенток КГ, вдалося покращити зазначений показник. Відсоткові значення змін сягнули від 4,91 до 7,21% (у всіх випадках p≤0,01) порівняно із вихідним рівнем. Найбільший вплив на показники індексу Скібінського відзначений за підсумками реалізації програми занять першого індивідуально-мотиваційного рівні системи навчання плавання та дещо нижчі, проте також суттєві зміни характерні для розвивальних впливів на інших рівнях занять.

Завдяки зазначеному на підсумковому етапі дослідження було підтверджено наявність статистично вірогідних відмінностей між 1ЕГ та 3ЕГ (6,38%, p=0,02), 1ЕГ та 4ЕГ (18,08%, p≤0,01), 2ЕГ та 4ЕГ (13,16%, p≤0,01), 3ЕГ та 4ЕГ (11,00%, p≤0,01), 4ЕГ та КГ (17,21%, p≤0,01) на корить студенток вищих індивідуально-мотиваційних рівнів системи навчання плавання; сформовано нові відмінності між 3ЕГ та КГ (8,11%, p≤0,01), 2ЕГ та КГ (6,32%, p≤0,01) на корить представниць експериментальних груп; знівельовано перевагу 2ЕГ над 1ЕГ (0,53%, p>0,05).

Аналізування значень індексу Хильденбранта не мали значних коливань у ході дослідження. Усі отримані значення в ході дослідження перебували у межах норми та свідчили про нормальний перебіг та функціонування організму дівчат, залучених до дослідження. Незалежно від приналежності студенток до тієї чи іншої групи, вихідні показники перебували у межах норми та становили 4,22−4,36 ум.од.

Впродовж дослідження відбулися статистично вірогідні зміни цього показника (p≤0,05). Це вирізняє ефективність програм занять дівчат, порівняно із юнаками експериментальних груп. Таким чином, статистично вірогідно покращилися показники 1ЕГ (3,95%, p=0,03), 2ЕГ (4,95%, p≤0,01), 3ЕГ (4,51%, p≤0,01) та 4ЕГ (4,99%, p≤0,01) порівняно із вихідним рівнем відповідно. За результатами цього зазнали змін межі для зазначеного показника

студенток різних груп, що становили 4,39−4,57 ум. од. та вказували певну економізацію роботи киснево-транспортної системи.

У підсумку, по завершенні педагогічного експерименту зафіксовано ряд статистично вірогідних переваг представниць 2ЕГ над 1ЕГ (1,56%, p=0,03), 3ЕГ над 1ЕГ (2,95%, p=0,04), 4ЕГ над 1ЕГ (4,30%, p≤0,01) та студенток 4ЕГ над представницями КГ (3,93%, p=0,01). Це може свідчити про більшу ефективність засобів вищої інтенсивності, побудованих на основі плавання щодо зазначеної ознаки функціональної підготовленості організму студенток ХДУ.

Вивчення даних функціональної підготовленості студенток за показниками зовнішнього дихання (проби Штанге та Генчі) вказали на достатньо низький, порівняно із нормативними для даної вікової групи показниками. Здебільшого результати перебували у межах 35 с. На вихідному етапі педагогічного спостереження зафіксовано статистично вірогідну перевагу представниць 4ЕГ над іншими студентками. Відсоткові значення коливалися у межах від 8,51% до 17,17% (p≤0,01) на користь студенток, що представляли четвертий індивідуально-мотиваційний рівень системи навчання плавання. Також на вихідному етапі дослідження встановлена перевага представниць 3ЕГ над студентками 1ЕГ, що становила 7,98% (p≤0,01). Можно припустити, що вплив на цей незадовільний рівень функціональної підготовленості може відбуватися за рахунок реалізації безпосередніх та опосередкованих завдань програм занять для більшості індивідуально-мотиваційних рівнів системи навчання плавання студентів ЗВО.

У процесі реалізації педагогічного експерименту кожна з експериментальних груп дівчат продемонструвала підвищення результату проби Штанге з достатньо високим рівнем статистичної вірогідності (p≤0,01). Найвищі відсоткові значення покращення виявлені у студенток 1ЕГ (4,70%), дещо нижчі значення у представниць 2ЕГ та 3ЕГ (3,00% та 3,83% від вихідного рівня) та найменші прирости показані представницями 4ЕГ (2,53% від вихідного рівня). Студентки КГ не мали статистично вірогідних змін значень проби Штанге за час реалізації педагогічного експерименту (0,65%, p=0,52).

По завершенню педагогічного експерименту підтвердились статистично вірогідні відмінності за результатами проби Штанге студенток, що були виявлені ще на вихідному етапі дослідження. Вищими значення проби Штанге виявилися у представниць 4ЕГ щодо результатів студенток 1ЕГ, 2ЕГ, 3ЕГ та КГ на 14,74% 10,98%, 7,16% та 12,35% (у всіх випадках p≤0,01) відповідно. По завершенні педагогічного експерименту, була виявлена статистично вірогідна перевага представниць 3ЕГ над студентками КГ, що становила 6,08%, (p≤0,01) та вказує на більш виражені впливи щодо дихальної системи організму зі сторони змісту відповідної програми занять.

Для проби Генчі також виявлений невисокий рівень результатів для студенток 18−20 років зі складу ЕГ та КГ (**табл. 1**). Незважаючи на наявний рівень цього показника між представницями різних груп були зафіксовані статистично вірогідні відмінності уже на початковому етапі дослідження. Вони стосувалися переваги студентів 4ЕГ над студентками інших ЕГ (11,06−18,82%, p≤0,01) та КГ (12,73%, p≤0,01). Також відмітимо, що студентки 1ЕГ суттєво поступалися представницям 2ЕГ (6,99, p=0,04) та 3ЕГ (13,58%, p≤0,01). У інших випадках не було зафіксовано статистично вірогідних відмінностей, що вказує на наближено однаковий рівень функціонування зовнішнього дихання представниць 1ЕГ, 2ЕГта КГ на початковому етапі дослідження (p=0,28−0,32).

Використані в педагогічному експерименті програми занять з плавання дали змогу зафіксувати ряд статистично вірогідних змін за пробою Генчі. Вони були характерними для усіх ЕГ. На статистично вірогідному рівні (p≤0,01) покращення спостерігалися у представниць 1ЕГ (7,74%), 2ЕГ (3,59%), 3ЕГ (2,49%) та 4ЕГ (2,96%, p=0,04)

За підсумками реалізації програм різних ієрархічних індивідуально-мотиваційних рівнів системи навчання плавання встановлена чітка перевага студенток 4ЕГ над представницями інших груп (1ЕГ – 13,55%, p≤0,01, 2ЕГ – 10,38%, p≤0,01, 3ЕГ – 5,09%, p=0,03 та КГ – 14,74%, p≤0,01).

Внаслідок реалізації програм на різних індивідуально-мотиваційних рівнях, лише у випадку 1ЕГ вдалося нівелювати статистично вірогідну перевагу порівняно із представницями 2ЕГ. Проте у всіх інших випадках статистично вірогідні відмінності збереглися. Тобто студентки 3ЕГ переважали за результатами проби Генчі представниць 1ЕГ (8,06%, p≤0,01) та КГ (10,41%, p≤0,01). Також сформувалися нові суттєві переваги за цим показником, що містилися у домінуванні студенток 2ЕГ над КГ (5,89%, p=0,01) над студентками КГ.

Підвищення показників проб Штанге та Генчі студенток більшості експериментальних груп вказує на підвищення тренованості апарату зовнішнього дихання, його стійкості до гіпоксії і гіпоксемії.

За даними функціональної проби Розенталя серед дівчат спостерігалась узагальнена оцінка на рівні 2,57−3,24 бала на вихідному етапі. Однак уже на початку дослідження між представницями різних груп спостерігалися статистично вірогідні відмінності. Це проявлялося у перевазі студенток 4ЕГ над більшістю інших ЕГ (11,36−26,23%, p≤0,01) та

КГ студенток (19,07%, p≤0,01). Таким чином підтверджено, що функціональні можливості, набуті до навчання в ЗВО ще певний час відображаються на функціях зовнішнього дихання дівчат. Ще дві статистично вірогідні переваги спостерігалися для представниць 3ЕГ над 1ЕГ (15,25%, p=0,02) та КГ (11,36%, p=0,03), що вірогідно пов'язано з вищою руховою активністю та наявними вміннями з плавання.

За підсумками реалізації програм занять лише на перших двох індивідуально-мотиваційних рівнях системи навчання плавання спостерігалися статистично вірогідні внутрішньо групові зміни. Вони становили для 1ЕГ 13,56% (p≤0,01), 2ЕГ – 10,14% (p=0,03) від вихідного рівня. Для оцінок проби Розенталя студенток інших груп виявлені позитивні зміни (1,32−8,82% від вихідного рівня), проте вони не досягнули статистично вірогідних значень (p>0,05).

Отримані результати дають підстави позитивно характеризувати потенційні можливості системи зовнішнього дихання студенток, свідчить по певну стійкість до гіпоксії та узгодженість функціонування дихальної системи та системи кровообігу. Також це свідчить про ефективність застосування запропонованої системи навчання плавання студентів ЗВО для покращення функціональних можливостей дихальної системи дівчат 18−20 років, незалежно від початкового рівня плавальної підготовленості, що, певною мірою, відповідає науковій та методичній інформації отриманій фахівцями у попередніх дослідженнях [1, 2, 5, 10, 12].

Висновки. Отримані результати студенток на різних індивідуально-мотиваційних рівнях (1−4ЕГ) та їх зіставлення із даними КГ дають підстави стверджувати про дещо відмінну структуру даних.

За час педагогічного експерименту встановлено підвищення економічності діяльності серцево-судинної системи для представниць лише ЕГ. Систематичне та методично обґрунтоване використання засобів плавання на різних індивідуально-мотиваційних рівнях сприяють оптимізації діяльності серцево-судинної системи студенток 18−20 років.

За результатами реалізації різних індивідуально-мотиваційних рівнів системи навчання плавання студентів ЗВО можна засвідчити відсутність статистично вірогідних змін показників, пов'язаних з артеріальним тиском, а саме параметрів систолічного, діастолічного та пульсового тиску серед дівчат.

Перспективи подальших досліджень передбачають визначення змін за різними сторонами підготовленості студентів закладів вищої освіти за результатами реалізації програми занять системи навчання плавання.

Конфлікт інтересів щодо представлених результатів дослідження **відсутній**

References

1. Krivodud TY, Kulik NO, Shoshura ND. Do vivchennya rivnya fizichnoi pidhotovlenosti studentiv pershoho kursu dennoho viddilennya SumDPU im. A.S. Makarenka za rezultatami kontrolnikh normativiv [To study the level of physical fitness of first-year students of the full-time department of SSU. A.S. Makarenko according to the results of control standards]. *Aktual'ni problemy fizychnoho vykhovannya riznykh verstv naselennya*. 2010; 4: 20–23. [Ukrainian]
2. Kuznyetsova O, Zubritskiy B, Sinitsina O. Viznachennya rivnya fizichnoi pidhotovlenosti studentiv pershoho kursu universitet [Determining the level of physical fitness of first-year students of the university]. *Fizichne vikhovannya, sport i kultura zdorov'ya u suchasnomu suspilstvi*. 2015; 3(31): 147–152. [Ukrainian]
3. Hlukhov IH, Pityn MP, Drobot KV, Abramov KV. Teoretychnyi analiz problem ta aktualnykh napriamiv navchannia studentskoi molodi plavanniu [Theoretical analysis of problems and current areas of teaching student swimming]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*. 2020; 4(26): 406−413. doi: 10.26693/jmbs05.04.406 [Ukrainian]
4. Hloba TA. *Zdorov'yaformuvalna tekhnolohiya sportivno-oriyentovanoho fizichnoho vikhovannya studentiv zakladiv vishchoi osviti* [Health-forming technology of sports-oriented physical education of students of higher education institutions]. Abstr. PhDr. (Physical Ed&Sport.). K; 2019. 25 p. [Ukrainian]
5. Zhuravlov YuH. Vpliv eksperimentalnoi prohrami sektsiynikh zanyat iz plavannya na funktsionalniy stan sertsevo-sudinnoi sistemi studentiv [The influence of the experimental program of sectional swimming lessons on the functional state of the cardiovascular system of students]. *Visnik Zaporizkoho natsionalnoho universitetu. Seriya: Fizichne vikhovannya i sport*. 2017; 2: 12–17. [Ukrainian]
6. Hlukhov I, Pityn M. Systema navchannia studentiv plavanniu u fizychnomu vykhovanni zakladiv vyshchoi osvity: perspektyvy doslidzhennia [System of training of students Floating in physical education of higher education institutions: Research prospects]. *Fizychna kultura, sport ta zdorovia natsii*. 2020; 9(28): 14–20. [Ukrainian]
7. Gonchar IL. *Teorija prepodavanija plavanija: tehnologii obuchenija i sovershenstvovanija. Ch 1* [Theory of Sailing Teaching: Tech Training and Improvement Technologies. Part 1]. Monografija. Odessa; 2005. 524 p. [Russian]

8. Vypasniak IP, Vintonyak OV, Shankovskii AZ. Osoblivosti fizichnoho rozvitku studentiv u protsesi fizichnoho vikhovannya [Features of Students' Physical Development in the Process of Physical Education]. *Ukrainskiy zhurnal meditsini, biolohiyi ta sportu*. 2018; 3(5): 311-5. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs03.05.311
9. Krutsevich TYu, Vorobyov MI, Bezverkhnya HV. *Kontrol u fizichnomu vikhovanni ditey, pidlitkiv i molodi* [Control in physical education of children, adolescents and youth]. Navch posib. K: Olimp. l-ra; 2011. 224 p. [Ukrainian]
10. Malikov MV, Svatyev AV, Bohdanovska NV. *Funktsionalna diahnostika u fizichnomu vikhovanni i sporti* [Functional diagnostics in physical education and sports]. Navch posib. Zaporizhzhya: ZDU; 2006. 227 p. [Ukrainian]
11. Blavt OZ. Kontseptualni polozhennya orhanizatsiyi i formuvannya zmistu testovoho kontrolyu studentiv u fizichnomu vikhovanni spetsialnikh medichnikh hrup [Conceptual provisions of the organization and formation of the content of test control of students in physical education of special medical groups]. *Molodizhniy naukoviy visnik Skhidnoyevropeyskoho natsionalnoho universitetu imeni Lesi Ukrainki*. 2015; 19: 50−55. [Ukrainian]
12. Volkov V, Tereshchenko O. *Kontrol ta otsinka fizichnoi pidhotovlenosti studentskoi molodi* [Monitoring and assessment of physical fitness of student youth]. Navch-metod posib. K: Nora-print; 2006. 68 p. [Ukrainian]

УДК 796.012.1-057.875-055.2:797.2

ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТУДЕНТОК ПО ИТОГАМ РЕАЛИЗАЦИИ ЛИЧНОСТНО-МОТИВАЦИОННЫХ УРОВНЕЙ СИСТЕМЫ ОБУЧЕНИЯ ПЛАВАНИЮ

Глухов И. Г., Питын М. П., Дробот К. В., Глухова Г. Г.

Резюме. *Цель* исследования - установить изменения показателей функциональной подготовленности студенток учреждений высшего образования по итогам реализации программ занятий на различных личностно-мотивационных уровнях системы обучения плаванию.

Материалы и методы. К исследованию были привлечены девушки 18-20 лет Херсонского государственного университета. Четыре экспериментальные группы, представляющие разные индивидуально-мотивационные уровни занятий плаванием (1ЕГ, n=23; 2ЕГ, n=26; 3ЕГ, n=23; 4ЕГ, n=21 соответственно) и контрольную группу (n=29) с занятиями общего направления. Все программы (экспериментальные и контрольная) были рассчитаны на 18 занятий в течение первого учебного семестра. Продолжительность отдельного занятий составляла 60 минут. Изучались изменения показателей длины и массы тела, частоты сердечных сокращений в покое, артериального и пульсового давления, индексы Робинсона, кард, Кетле, Скибинского, Хильденбранта, Штанге и Генчи, жизненного индекса и пробы Розенталя.

Результаты. Определение исходного уровня функциональных показателей студенток всех экспериментальных и контрольной групп дало основания констатировать пребывания показателей их значений в пределах возрастной нормы для людей, не занимающихся спортом. Полученные несколько выше показатели частоты сердечных сокращений в состоянии покоя для девушек экспериментальных групп связаны с высокими требованиями к деятельности сердечно-сосудистой и кислородно-транспортной системы организма девушек в условиях выполнения физических нагрузок, а также со спецификой плавания. Подтверждены предположения, что отсутствие предельных физических нагрузок, не способны существенно повлиять на показатели артериального давления, частоту сердечных сокращений в состоянии покоя, ряд индексов как впоследствии воздействия экспериментальной, так и контрольной программ занятий.

Выводы. Качественное содержание занятий физической культурой и спортом до поступления в учреждения высшего образования формируют определенную базу функциональной подготовленности. Она выражается в показателях в состоянии покоя и характеризуется оптимизацией деятельности жизненно важных органов и систем организма студенческой молодежи, незначительно поддается коррекции в результате применения программ занятий на различных личностно-мотивационных уровнях системы обучения плаванию студентов учреждений высшего образования.

Ключевые слова: эффективность, значение, сравнение, функциональная подготовленность.

UDC 796.012.1-057.875-055.2:797.2

Changes in the Functional Indicators of Female Students Based on the Implementation of Individual and Motivational Levels of the Swimming Training System

Hluhov I. H., Pityn M. P., Drobot K. V., Hluhova H. H.

Abstract. The lack of qualitative justification of organizational and methodical support of swimming training process from the standpoint of objective criteria ensuring of health and functional preparedness of student youth determines the relevance of the proposed area of research.

The purpose of the study was to establish changes in indicators of functional preparedness of higher educational institutions students based on the implementation of training programs at different individual and motivational levels of the swimming training system.

Materials and methods. The study involved girls aged 18-20 years old of Kherson State University. There were four experimental groups representing different individual and motivational levels of swimming (experimental group 1, n=23 girls; experimental group 2, n=26; experimental group 3, n=23; experimental group 4, n=21 respectively) and the control group (n=29) with general lessons. All programs (experimental and control) were designed for 18 lessons during the first semester, the duration of a single lesson was 60 minutes. Changes in body length and weight, heart rate at rest, blood pressure and pulse pressure, Robinson's, Cardu's, Kettle's, Skibinsky's, Hildenbrant's, Stange's and Genche's indices, Life index and Rosenthal's test were studied.

Results and discussion. Determining the initial level of functional indicators of female students of all experimental groups and control groups gave grounds to the confirmation that the indicator of their values is within the age norm for people who do not do sport. Slightly higher indicators of heart rates at rest for experimental group representatives were obtained. This is due to higher requirements for the cardiovascular and oxygen and transport system of girls in performance of physical activity and specifics of swimming means. Preliminary assumptions, that the absence of maximum physical loads is not able to significantly affect blood pressure, heart rate at rest, a number of indices for both experimental and control training programs, have been confirmed.

Conclusion. The qualitative content of physical culture and sports lessons before entering the higher educational institutions forms a certain basis of functional preparedness. It is expressed in indicators at rest and is characterized by optimization of the activity of vital organs and systems of students and can be slightly corrected due to the use of training programs at various individual and motivation levels of the swimming training system for students of higher educational institutions.

Keywords: efficiency, value, comparison, functional preparedness.

ORCID and contributionship:
Ivan H. Hlukhov: 0000-0003-4226-5253[A,B,C,D]
Maryan P. Pityn: 0000-0002-3537-4745[A,F]
Katerina V. Drobot: 0000-0002-1421-2464[B,D]
Hanna H. Hlukhova: 0000-0003-1158-530X[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
Ivan H. Hluhov
Kherson State University,
Department of Theory and Methodology of Physical Education
27, University St., Kherson 73009, Ukraine
tel: +380505387397 e-mail: swim.ks.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/jmbs06.04.226
УДК 796.01+378:159.9
Кіченок Н. В.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ТЕНІСИСТІВ 16–18 РОКІВ

Придніпровська державна академія фізичної культури і спорту, Дніпро, Україна

Метою дослідження стало визначення психологічних особливостей тенісистів.

Методи. Об'єм вибірки становив 16 осіб (Ірпінська ДЮСШ), з них 8 з вищими показниками успішності (до уваги беруться результати змагань, кількість перемог, важливість змагань, у яких приймають участь), та 8 з нижчими. Вік досліджуваних варіював від 16 до 18 років, респонденти приймають участь у змаганнях з тенісу, відповідно до їх вікової категорії. У дослідженні було використано наступні валідовані методики: 1) «Готовність до ризику»; 2) «Тест самоактуалізації» (САТ); 3) «Діагностика особистісної установки «Альтруїзм-егоїзм».

Результати. При проведенні порівняльного аналізу виявлено, що серед респондентів з вищими показниками успішності мотивація до успіху впливає на розвиток самоконтролю, самооцінки, рівня домагань. У вибірці неуспішних спортсменів рівень намагань впливає на розвиток самооцінки, емоційної нестійкості, мотивації до уникнення невдач. Емоційна нестійкість спортсмена знижує рівень самоконтролю і мотивації до успіху.

За результатами дослідження методикою «Готовність до ризику» Шуберт, було виявлено, що у тенісистів з вищими показниками успішності 62,5% виражено середній рівень готовності до ризику, і 37,5% - низький рівень. Натомість у спортсменів з нижчими показниками успішності, середній рівень виражений у 37,5%, низький – у 50%, і високий – у 12,5%. За результатами тесту «Альтруїзм-егоїзм» можемо побачити, що у спортсменів-тенісистів з вищими показниками успішності, більш виражена егоїстична тенденція (62,5% опитаних), натомість як у спортсменів з нижчими показниками успішності егоїстична тенденція зустрічається у 50%.

Висновки. В результаті дослідження встановлено, що успішність і не успішність в спорті залежить від особливостей характеристик спортсмена. Також було виявлено основні характеристики психології тенісиста, що допомагає розширити знання з психології спорту. Проведене дослідження може стати базою для подальших теоретичних, емпіричних досліджень, а також методичних доробок з психології тенісу.

Ключові слова: психологія спорту, теніс, психологічні особливості тенісиста, психологія тенісу.

Вступ. Однією з найважливіших умов становлення успішної особистості тенісистів є психологічна підготовка. Достеменно відомо, що спортивна кар'єра у тенісі будується перш за все на відточенні майстерності, швидкості реакції, високій продуктивності та розвинутих вольових якостях. Досягнення високих результатів для спортсмена пов'язане з важкою працею, пересиленням самого себе, виділенням кордонів своїх можливостей.

Психіка є часто вирішальним фактором у формуванні не тільки психології переможця, але і підвищення фізичної, технічної та тактичної майстерності. З однієї сторони, це можна вважати очевидним, але з іншої цей факт може бути забутим на фоні щоденних тренувальних задач.

Слід зазначити, що в спортивній психології різні види порту вивчені по різному. Найбільш часто об'єктом психологічного дослідження є такі види спорту, як футбол, спортивна гімнастика, легка атлетика, боротьба. Це пов'язано з їх масовим характером і доступністю для вивчення. Питання дослідження емоційного психічного стану тенісистів було і залишається недостатньо дослідженою проблематикою. Р Вейнберг [1, 2, 3], досліджував психологію тенісистів 16-18 років, а також у своїх дослідженнях розробив методичні та практичні рекомендації щодо психологічної підготовки спортсменів у тенісі. У дослідженнях А. Абен та ін. [4] було приділено увагу висвітленню питань особливостей психологічного стану тенісистів в процесі змагальної діяльності. У дослідженнях [5, 6] розглянуто важливі психологічні аспекти підготовки спортсменів-тенісистів.

Проте, у вітчизняній літературі практично відсутні дослідження присвячені цій темі, що і зумовлює її актуальність.

Мета дослідження полягала у визначенні психологічних особливостей тенісистів 16-18 років.

Матеріал та методи дослідження. Об'єм вибірки становив 16 осіб (Ірпінська ДЮСШ), з них 8 з вищими показниками успішності, та 8 з нижчими. Для розрахунку успішності тенісистів, до уваги бралися результати змагань, кількість перемог та важливість змагань, у яких приймали участь спортсмени. Було розроблено протокол оцінки, за яким перемога у міжнародному змаганні оцінювалась у 4 бали, перемога у всеукраїнському

змаганні оцінювалась у 3 бали, перемога у обласному змаганні – 2 бали, перемога у міських змаганнях та участь в інших змаганнях, без перемоги оцінювалась в 1 бал. Далі було вирахувано середній показник успішності по всій вибірці, який становив 1,47. Відповідно до категорії тенісистів з вищими показниками успішності увійшли спортсмени з показником вище середнього, а до категорії тенісистів з нижчими показниками успішності увійшли спортсмени з показником нижче середнього. Вік досліджуваних варіював від 16 до 18 років, респонденти приймають участь у змаганнях з тенісу, відповідно до їх вікової категорії. У дослідженні було використано наступні валідовані методики: 1) методика Шуберта «Готовність до ризику» для оцінки ступеня готовності до ризику; 2) «Тест самоактуалізації» (САТ) для вивчення особистісних орієнтацій та самоактуалізуючих якостей особистості; 3) «Діагностика особистісної установки «Альтруїзм-егоїзм» для оцінки особистісних установок альтруїзму та егоїзму.

Учасникам дослідження були запропоновані бланки методик, після опрацювання яких було проведено їх обробку згідно з ключами відповідей. Для ґрунтовного аналізу даних та оформлення висновків за методиками, до уваги також бралися характеристики спортсменів, надані їх тренером.

Проведення дослідження не суперечить нормам українського законодавства та відповідає вимогам Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність» від 26 листопада 2015 року № 848-VIII. Кожен учасник підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності учасників.

Для проведення аналізу та формування висновків було використано метод визначення середніх показників а також обчислення та аналіз стандартного відхилення.

Результати дослідження. За результатами дослідження методикою «Готовність до ризику», було виявлено, що у тенісистів з вищими показниками успішності 62,5% виражено середній рівень готовності до ризику, і 37,5% - низький рівень. Натомість у спортсменів з нижчими показниками успішності, середній рівень виражений у 37,5%, низький – у 50%, і високий – у 12,5% (**рис. 1**).

Готовність до ризику – якість, що є важливою для будь-якого виду спорту. Бути лідером у своїй справи означає ризикувати, без чого неможливі високі результати. Таким чином, у більшості тенісистів з вищими показниками успішності, схильність до ризику має середній рівень, а у більшості тенісистів з нижчими показниками успішності схильність до ризику має низький рівень.

Результати діагностики спортсменів за тестом «Альтруїзм-егоїзм» представлені на **рис. 2**.

За результатами цієї методики можемо зробити висновок, що у спортсменів-тенісистів з вищими показниками успішності, більш виражена егоїстична тенденція (62,5% опитаних), натомість як у спортсменів з нижчими показниками успішності егоїстична тенденція зустрічається у 37,5%. Це пояснюється тим, що результат гри в тенісі залежить лише від спортсмена, а не від команди.

Результати діагностики особистісних орієнтацій за тестом самоактуалізації (САТ) представлено на **рис. 3**.

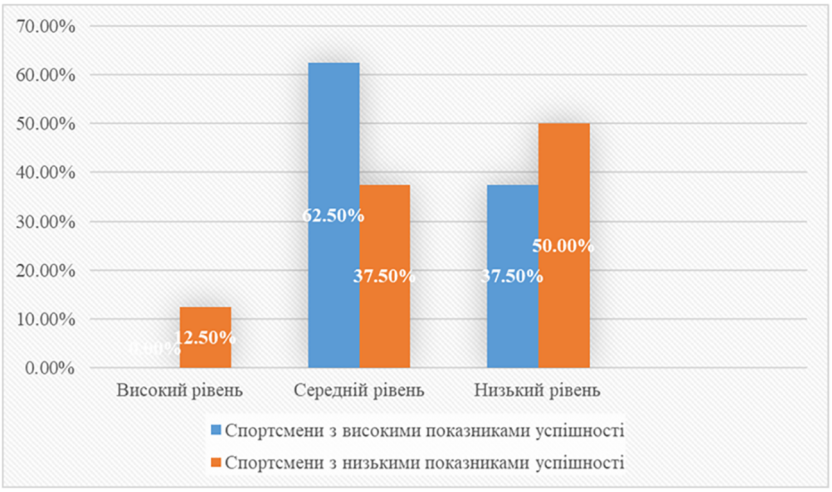

Рис. 1 – Кількісні та якісні рівні діагностичних показників успішності тенісистів

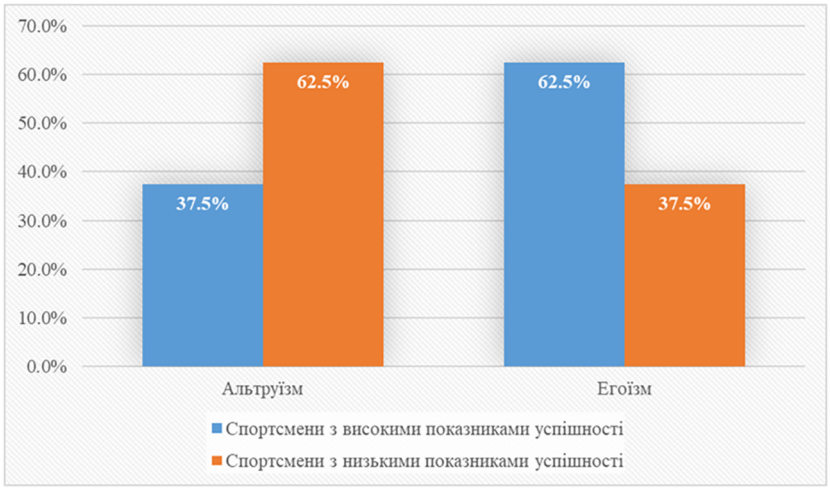

Рис. 2 – Результати діагностики тенісистів за тестом «Альтруїзм-егоїзм»

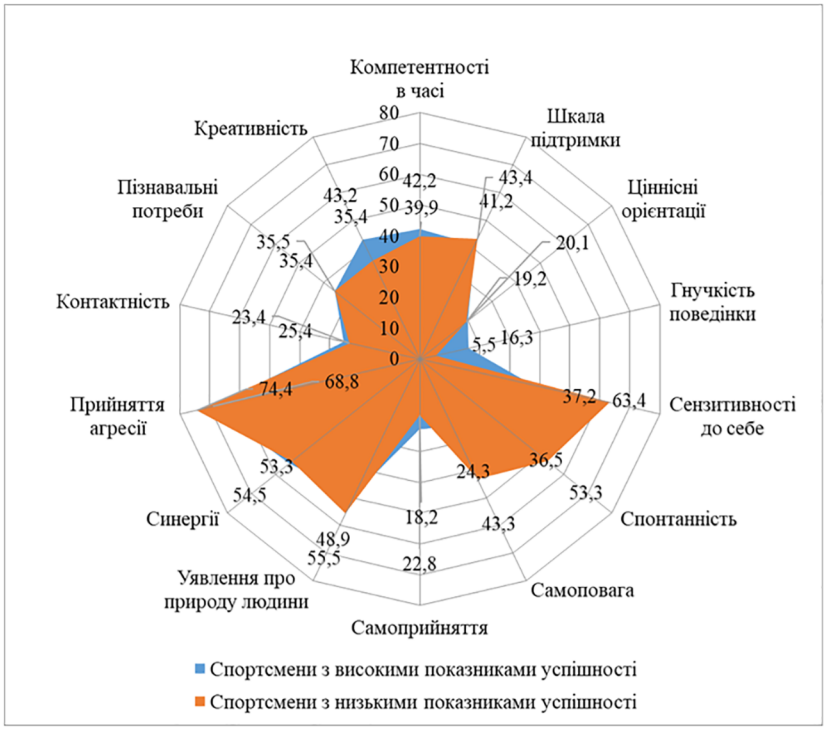

Рис. 3 – Результати діагностики особистісних орієнтацій за тестом самоактуалізації (САТ)

Показники спортсменів-тенісистів, що мають низькі показники успішності, за методикою САТ є вищими (**рис. 3**). Так середній показник за методикою, у спортсменів з вищими показниками успішності складає 36,91, а середній показник спортсменів з нижчими показниками успішності складає 40,26. Отже, відхилення між середніми значеннями показників двох груп респондентів складає 3,35.

Обговорення отриманих результатів. В рамках емпіричного дослідження отримано дані про те, що тенісисти з вищими показниками успішності, які приймали участь в дослідженні більш емоційно стійкі, незалежні, відповідальні, наполегливі в досягненні цілей, в цілому мають стійкі особистісні характеристики. У той час як неуспішні спортсмени емоційно нестійкі, залежні від оточуючих. Вони мають низький рівень самоконтролю і пристосовності.

При проведенні порівняльного аналізу виявлено, що у серед респондентів з вищими показниками успішності мотивація до успіху впливає на розвиток самоконтролю, самооцінки, рівня домагань. У вибірці неуспішних спортсменів рівень намагань впливає на розвиток самооцінки, емоційної нестійкості, мотивації до уникнення невдач. Емоційна нестійкість спортсмена знижує рівень самоконтролю і мотивації до успіху.

В рамках вивчення особливостей тенісистів з вищими і нижчими показниками успішності, були отримані дані, що успішні спортсмени здатні управляти своїми почуттями, думками, діями в умовах емоційного збудження або пригніченості, наростаючого стомлення, несподіваних труднощів, невдач і інших несприятливих чинників. Успішні спортсмени мотивовані більшою мірою на удачу, це обумовлює спрямованість в процесі змагань на напад, ніж на захист. Вони висувають високі вимоги до своєї особистості, при цьому у них спостерігається адекватна самооцінка. Цей факт доводить раніше проведені дослідження за даною тематикою [7].

Успішні спортсмени цілеспрямовані, не боятися брати на себе відповідальність, сміливі, рішучі, наполегливі. Показують високі показники і орієнтуються на високі досягнення, при цьому мають ясну і адекватну оцінку своїх здібностей і особистості, що підтверджує раніше озвучені гіпотези та проведені дослідження у численних працях [8, 9, 10, 11].

Неуспішні спортсмени не виявляють самоконтроль, незалежність, ініціативність, строго дотримуючись вказівок тренера, не можуть самостійно змінювати намічений план в процесі боротьби, якщо щось йде не так. Спортсмени мотивовані на уникнення невдач в більшій мірі ніж на успіх, даний фактор позначається і на тактиці введення гри, тобто спортсмени ведуть не наступальний бій, а оборонний. Неуспішні спортсмени також пред'являють високі вимоги до своєї особистості (ставлять перед собою надцілі), але при цьому у них виявлено низький рівень самооцінки. Це призводить до зниження результативності змагання. Спортсмени мотивовані на уникнення невдач в більшій мірі ніж на успіх, даний фактор позначається і на тактиці введення гри, тобто спортсмени ведуть не наступальний бій, а оборонний.

Висновки. Встановлено, що для тенісистів притаманні психологічні особливості. Вони зазвичай екстравертовані, досить емоційно стійкі, проявляють достатню твердість характеру. На незалежного спортсмена переконливо діють навіювання та аргументація, ніж прості вказівки, що і як робити. Такий спортсмен несприятливо реагує на тренера, що використовує лише розпорядження чи накази; йому слід створювати умови для вияву своєї незалежності, допомагати зберегти високий рівень самооцінки. Занадто різкі переходи і зміна стилю стосунків з такими спортсменами можуть мати небажані наслідки.

Перспективи подальших досліджень. Основні психологічні характеристики тенісиста сприяють розширенню знань із психології спорту. Дане дослідження, може стати основою для подальших теоретичних, емпіричних розвідок, а також методичних праць з психології тенісу.

References

1. Weinberg R. *Tennis: Winning the Mental Game*. Lynn MA, Zimman HO; 2002.
2. Ideas I. *Instant tennis 2: Winning the mental game*. 2011; Infinite Ideas.
3. Weinberg R, Butt J, Knight B, Burke KL, Jackson A. The relationship between the use and effectiveness of imagery: An exploratory investigation. *J Appl Sport Psychol.* 2003; 15(1): 26-40. doi: 10.1080/10413200305398
4. Aben A, De Wilde L, Hollevoet N, Henriquez C, Vandeweerdt M, Ponnet K, et al. Tennis elbow: associated psychological factors. *J Shoulder Elbow Surg*. 2018 Mar; 27(3): 387-392. PMID: 29433642. doi: 10.1016/j.jse.2017.11.033
5. Broadbent DP, Ford PR, O'Hara DA, Williams AM, Causer J. The effect of a sequential structure of practice for the training of perceptual-cognitive skills in tennis. *PLoS One*. 2017 Mar 29; 12(3): e0174311. PMID: 28355263. PMCID: PMC5371311. doi: 10.1371/journal.pone.0174311
6. Cowden RG, Fuller DK, Anshel MH. Psychological predictors of mental toughness in elite tennis: an exploratory study in learned resourcefulness and competitive trait anxiety. *Percept Mot Skills*. 2014 Dec; 119(3): 661-78. PMID: 25387038. doi: 10.2466/30.PMS.119c27z0
7. Paulhus D, Molin J, Schuchts R. Control profiles of football players, tennis players, and nonathletes. *J Soc Psychol*. 1979; 108(2): 199-205. doi: 10.1080/00224545.1979.9711632
8. Kilit B, Arslan E. Effects of High-Intensity Interval Training vs. On-Court Tennis Training in Young Tennis Players. *J Strength Cond Res*. 2019 Jan; 33(1): 188-196. PMID: 30113920. doi: 10.1519/JSC.0000000000002766
9. Greenleaf C, Gould D, Dieffenbach K. Factors influencing Olympic performance: interviews with Atlanta and Negano US Olympians. *J Appl Sport Psychol.* 2001; 13(2): 154-184. doi: 10.1080/104132001753149874
10. Gallo-Salazar C, Del Coso J, Sanz-Rivas D, Fernandez-Fernandez J. Game Activity and Physiological Responses of Young Tennis Players in a Competition With Two Consecutive Matches in a Day. *Int J Sports Physiol Perform*. 2019 Jul 1; 14(7): 887-893. PMID: 30569784. doi: 10.1123/ijspp.2018-0234
11. Butler R, Hardy, L. The performance profile: theory and application. *Sport Psychol.* 1992; 6: 253-264. doi: 10.1123/tsp.6.3.253

УДК 796.01+378:159.9

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТЕННИСИСТОВ 16-18 ЛЕТ

Киченок Н. В.

Резюме. *Цель исследования.* Определение психологических особенностей личности профессиональных теннисистов.

Методы исследования. Объем выборки составил 16 человек (Ирпенская ДЮСШ), из них 8 с высокими показателями успеваемости (учитываются результаты соревнований, количество побед, важность соревнований, в которых принимают участие), и 8 с низкими. Возраст исследуемых варьировал от 16 до 18 лет, респонденты принимают участие в соревнованиях по теннису, в соответствии с их возрастной категорией. В исследовании были использованы следующие валидированные методики: 1) «Готовность к риску»; 2) «Тест самоактуализации» (САД) 3) «Диагностика личностной установки «Альтруизм-эгоизм».

Результаты. При проведении сравнительного анализа выявлено, что среди респондентов с высокими показателями успешности мотивация к успеху влияет на развитие самоконтроля, самооценки, уровня притязаний. В выборке неуспешных спортсменов уровень попыток влияет на развитие самооценки, эмоциональной неустойчивости, мотивации к избеганию неудач. Эмоциональная неустойчивость спортсмена снижает уровень самоконтроля и мотивации к успеху.

По результатам исследования методике «Готовность к риску» Шуберт, было обнаружено, что у теннисистов с высокими показателями успеваемости 62,5% выражено средний уровень готовности к риску, и 37,5% - низкий уровень. Зато у спортсменов с низкими показателями успеваемости, средний уровень выражен в 37,5%, низкий - у 50%, и высокий - в 12,5%. По результатам теста «Альтруизм-эгоизм» можем увидеть, что у спортсменов-теннисистов с высокими показателями успеваемости, более выраженная эгоистическая тенденция (62,5% опрошенных), зато как у спортсменов с низкими показателями успеваемости эгоистическая тенденция встречается в 50%.

Выводы. В результате исследования мы обнаружили, что успешность и не успешность спортсмена в спорте зависит от особенностей личностных характеристик спортсмена. Определены основные характеристики психологии теннисиста, что помогает расширить знания по психологии спорта. Проведенное исследование может стать базой для дальнейших теоретических, эмпирических исследований, а также методических разработок по психологии профессионального тенниса.

Ключевые слова: психология спорта, теннис, психологические особенности теннисиста, психология тенниса.

UDC 796.01+378:159.9

Psychological Characteristics of 16-18-Year-Old Tennis Players

Kichenok N. V.

Abstract. Physical education contributes to the rational solution of practical problems of general health, educational and upbringing nature, taking into account the analysis of the psychological aspects of physical education. Therefore, it is extremely important to study the psychology of tennis players.

The comparative analysis revealed that among the respondents with high indicators of success the motivation to success affects the development of self-control, self-esteem, the level of pretensions. In the sample of unsuccessful athletes the level of attempts influences the development of self-esteem, emotional instability, and motivation to avoid failure. Emotional instability of the athlete reduces the level of self-control and motivation to succeed.

Within the framework of the study of personal features of tennis players with the highest and lowest indicators of success, we received data that successful athletes are able to manage their feelings, thoughts, actions in conditions of emotional excitement or depression, growing fatigue, unexpected difficulties, failures and other unfavorable factors.

The purpose of the study was to define psychological features of the personality of tennis players.

Materials and methods. The sample size was 16 people (Irpin Sports School), 8 of them with high success rates (taking into account the results of competitions, the number of victories, the importance of competitions in which they participate), and 8 with low. The age of the subjects varied from 16 to 18 years, the respondents take part in tennis competitions, according to their age category. The following validated methods were used in the study: 1) “Willingness to take risks”; 2) “Self-actualization test”; 3) Diagnosis of personal attitude “Altruism-egoism”.

Results and discussion. According to the results of the study by the method of “Risk readiness” by Schubert, it was found that tennis players with high success rates of 62.5% have an average level of risk appetite, and 37.5% – a low level. In contrast, athletes with low success rates have an average level of 37.5%, a low level of 50%, and a high level of 12.5%. According to the results of the test “Altruism-egoism” we can see that tennis players with high success rates have a more pronounced selfish tendency (62.5% of respondents), while athletes with low success rates have a selfish tendency in 50%.

Conclusion. As a result of the study, we found that the success and failure of the athlete in sports depends on the peculiarities of the personal characteristics of the athlete. The main characteristics of the psychology of a tennis player were also revealed, which helps to expand the knowledge of sports psychology in the field of tennis. This study can be the basis for further theoretical, empirical research, as well as methodological developments in the psychology of professional tennis.

Keywords: psychology of sport, tennis, psychology of tennis players, psychological features of a tennis player, psychology of tennis.

ORCID and contributionship:

Nadiia V. Kichenok: 0000-0001-6646-9846[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

Nadiia V. Kichenok

Pridniprovska State Academy of Physical Culture and Sports
Theory and Methods of Physical Education Department
10, Peremogi embankment St., Dnipro 49094, Ukraine
tel: +380956915032, e-mail: kichenoknadiia@i.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/jmbs06.04.231
УДК 612.172:616.151.1]:796.8-051
Улізько В. М., Крижанівський В. Р., Захаркевич Т. М., Бєлявський І. Л.

СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ КВАЛІФІКОВАНИХ СПОРТСМЕНОК З НАСТІЛЬНОГО ТЕНІСУ НА ЕТАПІ ЗМАГАЛЬНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Івано-Франківський національний технічний університет нафти і газу, Україна

Мета дослідження: дослідити кількісні критерії оцінки стану серцево-судинної системи та підходи для корекції функціонального стану кваліфікованих спортсменок, що спеціалізуються з настільного тенісу.

Матеріал та методи дослідження. В дослідженні прийняли участь 40 кваліфікованих спортсменок, що спеціалізуються з настільного тенісу, які тренувались на базі спортивного комплексу Івано-Франківського національного технічного університету нафти і газу. Динаміку показників варіабельності серцевого ритму під впливом діафрагмального дихання оцінювали методом парних порівнянь, а міжгрупові відмінності – методом однофакторного дисперсійного аналізу за Р.М. Баєвським.

Результати. Адаптивні зміни серцево-судинної системи на фізичні навантаження у змагальному періоді в кваліфікованих спортсменок характеризуються достовірним зниженням частоти серцевих скорочень (з 84,75±1,74 уд/хв до 74,8±0,38 уд/хв). Спостерігається зменшення частоти серцевих скорочень на 5-ій хвилині запису після навантаження при $p>0,05$ та значне зменшення ЧСС після фізичного навантаження, що свідчить про швидке відновлення організму після фізичного навантаження у спортсменок високої кваліфікації. За показниками вегетативної регуляції ритму серця у спортсменок І розряду порівняно із кваліфікованими спортсменками переважає активація парасимпатичної ланки (за показниками HF, $p<0,05$). Виявлено достовірно вищі показники окремих ланок організму у порівнянні із спортсменками низької кваліфікації: гормональної системи (показник, який відповідає за центральну ланку організму – VLF) та нервової системи (показники симпатичної нервової системи – LF). Спостерігаються достовірно вищі показники TP і HF при $p<0,05$, що свідчить про вищу потужність всіх ланок парасимпатичної регуляції у 1 розряду по відношенню до майстрів спорту та кандидатів в майстри спорту. Систематичні фізичні навантаження викликають істотну перебудову серцево-судинної системи і призводять до морфофункціональних змін у механізмах забезпечення діяльності серця. Залежно від вегетативної регуляції ритму серця спостерігаються різні шляхи адаптаційних процесів міокарду. Збалансованість симпатичної та парасимпатичної ланок вегетативної регуляції ритму відображається в активізації лівого шлуночка серця.

Висновки. За результатами досліджень встановлено, що за спектральними характеристиками варіабельності ритму серця достовірні відмінності між групами спортсменок із різним домінуванням спостерігаються лише за показником HF, що призвело в свою чергу до зміни симпато-вагального балансу.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму, функціональний стан, змагальна діяльність, серцево-судинна система, частота серцевих скорочень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано відповідно до плана НДР «Біомеханічні та психофізіологічні критерії техніко-тактичної підготовленості спортсменів високої кваліфікації», № державної реєстрації № 0118U002068.

Вступ. Стан серцево-судинної системи є одним із важливих критеріїв оцінки впливу спортивного тренування на організм людини [1, 2]. За показниками, що характеризують стан серцево-судинної системи можна простежити зміни, пов'язані із коливанням рівня тренованості, а також якомога раніше виявити ознаки перевантаження [3, 4]. Підготовка спортсменів високої кваліфікації з настільного тенісу – центральна проблема сучасної науки. Проблема готовності в спорті виступає як проблема загально-педагогічна, спортивно-педагогічна, психологічна і медико-біологічна [5, 6].

Серцево-судинна система є системою життєзабезпечення та відіграє одну з провідних систем у розвитку адаптаційних перебудов, зумовлених тренувальними і змагальними навантаженнями [7]. Серед прихильників цієї точки зору крайню позицію займають в даний час німецький вчений Рейндел і американський вчений Йокль, які вважають, що здорове серце здатне безболісно переносити, будь-які фізичні навантаження [8]. На основі результатів багаторічних досліджень, спрямованих на вивчення адаптації серцево-судинної системи спортсмена до тренувальних та змагальних

навантажень, стало можливим виявити об'єктивні ознаки порушення функціонального стану серцево-судинної системи спортсменів різної спеціалізації. Оптимальне, раціональне навантаження значною мірою позитивно впливає на стан серцево-судинної системи [9, 10].

В умовах стресу, викликаного фактором спортивної діяльності, прості психічні функції і працездатність мозку мають різні фазові зміни. Існує певний зв'язок між функціональним станом спортсмена та умовами високого психоемоційного напруження в умовах тренувальної і змагальної діяльності. Доступні літературні джерела не містять даних про адаптаційні перебудови функціонального стану серцево-судинної системи у спортсменок, які спеціалізуються у настільному тенісі.

Мета дослідження: дослідити кількісні критерії оцінки стану серцево-судинної системи та підходи для корекції функціонального стану кваліфікованих спортсменок, що спеціалізуються з настільного тенісу.

Матеріал та методи дослідження. В дослідженні прийняли участь 40 кваліфікованих спортсменок, що спеціалізуються з настільного тенісу, які тренувались на базі спортивного комплексу Івано-Франківського національного технічного університету нафти і газу.

Спортсменки майстри спорту (МС) та кандидати в майстри спорту (КМС) (n=20) були об'єднані у 1 групу, і тренувались за спеціально розробленою методикою розвитку швидкісно-силових якостей та координаційних здібностей. Спортсменки 1 розряду та масових розрядів (n=20) були об'єднані у 2 групу, і займались за загальноприйнятою методикою О.В. Матиціна.

В роботі був використаний метод електрокардіограми (ЕКГ), де порівнювались зміна частоти серцевих скорочень (ЧСС), подовженість сегменту QT та ознаки ішемій серця. Вивчення адаптаційних реакцій серцево-судинної системи у спортсменів в умовах фізичних навантажень є важливим показником для спортивної практики. Запис ЕКГ проводили за допомогою комп'ютерної електрокардіографічної системи "Cardiolab" ("МЕДІКА– ХАІ", Харків, Україна). Окрім цього, визначали такі спектральні параметри ВСР, як TP (мс²) – загальна енергія спектра частот серцевого ритму; HF (мс²) – високочастотний компонент спектра серцевого ритму в діапазоні 0,15-0,4 Гц; LF (мс²) –низькочастотний компонент спектра серцевого ритму в діапазоні 0,04- 0,15 Гц та VLF(мс²) – наднизькочастотний компонент спектра серцевого ритму в діапазоні 0,003-0,04 Гц, що відображає сумарну активність надсегментарних відділів (АНС) і нейрогуморальні впливи на ритм серця. Додатково розраховували показник симпато-вагального балансу (LF/HF) та відсотковий вклад кожного із частотних компонентів спектра у TP [10].

Методика проведення варіабельності серцевого ритму: за 12 годин до дослідження спортсменкам рекомендували відмову від прийому кави, міцних напоїв. Запис кардіограми проводився лежачи на спині, зранку в проміжку від 9 до 12 години в комфортних умовах (температура кімнати 22–24 градуси за Цельсієм). Під час дослідження дихання лежачого було вільним, розмовляти заборонялось. Реєстрація довжини серцевих інтервалів здійснювалась на проміжку 7 хв, що було достатньо для запису їх кількості та забезпечувало достовірний спектральний аналіз. Перша хвилина використовувалась не для вимірювання, а для адаптації спортсменок до нового стану. Виміри здійснювались на 2–6 хв. З метою оцінки стану ССС застосовувались дані ЕКГ у стані спокою та після тренувального фізичного навантаження (присідання за 10 с, а також підскоки протягом 10 с на лівій та правій нозі).

Проведення дослідження не суперечить нормам українського законодавства та відповідає вимогам Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність» від 26 листопада 2015 року № 848-VIII. Кожен учасник підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності учасників.

Отримані числові результати були оброблені методами варіаційної статистики з використанням t- критерію Стьюдента при рівні значимості $P<0,05$. Динаміку показників варіабельності серцевого ритму (ВСР) під впливом діафрагмального дихання оцінювали методом парних порівнянь, а міжгрупові відмінності – однофакторного дисперсійного аналізу за Р.М. Баєвським (що відсутнє у порівнянні кваліфікованих спортсменок з настільного тенісу з Г.В. Коробейніковим) [11].

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті проведеного дослідження встановлені відмінні адаптаційні зміни до тренувальних навантажень у спортсменок різної кваліфікації. 1 хвилина запису ЧСС доводить про достовірні розбіжності показників МС та КМС у стані спокою 72,87±1,9 уд/хв та після навантаження 82,67±2,39 уд/хв у порівнянні із 1 розрядом (у стані спокою – 68,67±1,18 уд/хв та після навантаження – 74,43±1,18 уд/хв) **(табл. 1**). Достовірно різнилися показники запису ЧСС 3-ої хвилини у стані спокою МС та КМС – 76,53±1,29 уд/хв. На 3-ій хвилині запису спостерігається зростання ЧСС – до показника 83,77±1,46 уд/хв, у спортсменок 1 розряду показник у стані спокою становить 70,23±1,05 уд/хв. Після відновлення ССС у спортсменок високої кваліфікації у стані спокою на 4 хв показники становили – 75,9±1,42 уд/хв, після навантаження –

82,23±1,38 уд/хв, на 5 хв у стані спокою – 74,5± ±1,49 уд/хв, після навантаження 70,1±1,84 уд/хв. У спортсменок низької кваліфікації відновлення ЧСС достовірно відрізнялися від спортсменок високої кваліфікації (4 хв – у стані спокою – 71,73± ±0,92 уд/хв, після навантаження – 78,33±1,29 уд/хв, на 5 хв у стані спокою – 69,83±1,11 уд/хв, після навантаження – 82,07±1,91 уд/хв) **(табл. 1**).

Таблиця 1 – Зміна частоти серцевих скорочень у стані спокою і після навантаження (M±m) (n=40)

Показник ЧСС	Функціональний стан спортсменок			
	У стані спокою МС, КМС (n=20)	Після навантаження МС, КМС (n=20)	У стані спокою 1 розрядники (n=20)	Після навантаження 1 розрядники (n=20)
1 хв ЧСС (уд/хв)	72,87±1,9	82,67±2,39*	68,67±1,18	74,43±1,18*
2 хв ЧСС (уд/хв)	72,5±1,83	82,23±2,01*	72,1±0,85	76,1±1,18*
3 хв ЧСС (уд/хв)	76,53±1,29	83,77±1,46*	70,23±1,05	75,37±1,24*
4 хв ЧСС (уд/хв)	75,9±1,42	82,23±1,38*	71,73±0,92	78,33±1,29*
5 хв ЧСС(уд/хв)	74,5±1,49	70,1±1,84*	69,83±1,11	82,07±1,91*

Примітка: * - вірогідність відмінностей (p<0,05) відносно до стану спокою

За даними ЕКГ (**рис. 1)** у МС та КМС в змагальному періоді спостерігається зниженням комплексу QRS при p<0,05 у порівнянні з підготовчим періодом та суттєвим зростанням подовженості “коригованого інтервалу QT” (QTc) в змагальному, у порівнянні із підготовчим. Дані **рис. 1** свідчать про зміни функціонального стану на змагальні навантаження збоку ССС [14].

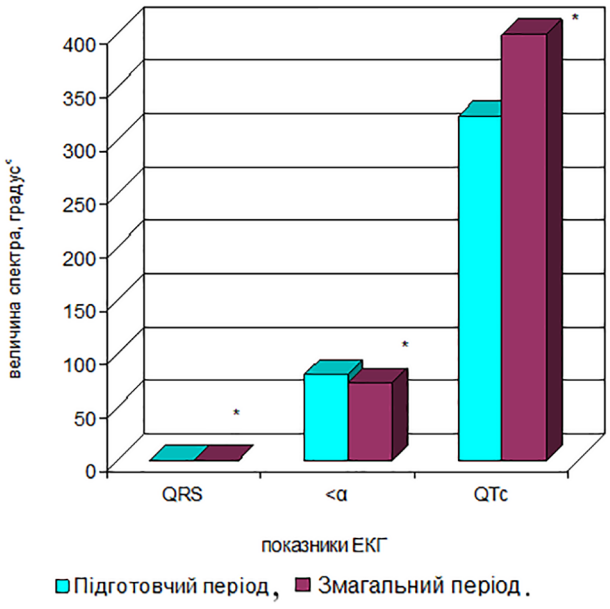

Рис. 1 – Зміна показників електрокардіографії на тренувальні навантаження у підготовчий та змагальний період спортсменок високої кваліфікації

Примітка: * P<0.05 у порівнянні з підготовчим періодом

З метою оцінки стану вегетативної регуляції у спортсменок високої кваліфікації використовували дослідження варіабельності серцевого ритму, кількісні та якісні показники, які в достатній мірі відображають вегетативні функції організму. Показники парасимпатичної нервової системи (HF) достовірно відрізнялися у МС, КМС – 748,52±101,3 мс^2 у порівнянні із 1 розрядом – 1221,55±165,6 мс^2. Достовірна різниця показників була виявлена при аналізі співвідношення показників симпато-вагального балансу (LF/HF), у МС та КМС – 1,82±0,2 мс^2, у 1 розряду – 1,2±0,16 мс^2. Ближчим показником до норми становили показники у МС та КМС [15] (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Аналіз спектральних показників варіабельності серцевого ритму тенісисток у порівнянні з МС, КМС та 1 розряду МС±m) (n=40)

Показники ВСР	МС, КМС (n=20)	1 розряд (n=20)
Загальна енергія спектра частот серцевого ритму (TP), мс^2	2168± ±297,3	2847,63± ±410,4*
Наднизькочастотний компонент спектра серцевого ритму в діапазоні 0,003-0,04 Гц (VLF), мс^2	621,23± ±79	606,2± ±106,2*
Низькочастотний компонент спектра серцевого ритму в діапазоні 0,04-0,15 Гц (LF), мс^2	588,9± ±62,5	485,1± ±57,2*
Високочастотний компонент спектра серцевого ритму в діапазоні 0,15-0,4 Гц (HF), м^{c}2	748,52± ±101,3	1221,55± ±165,6*
Показник симпато-вагального балансу (LF/HF), мс^2	1,82±0,2	1,2±0,16*

Примітки: * – вірогідність відмінностей (p<0,05) відносно МС, КМС; P - рівень значущості

Спостерігається високий рівень показників центральної ланки організму (VLF) у 2-ій групі – 606,2±106,2 мс^2 у порівняні із МС та КМС – 621,23±79 мс^2. Дані аналізу показників симпатичної нервової системи (LF) показують, що у МС та КМС цей показник незначною мірою вищий за показник 1 розряду: МС, КМС 588,9±62,5 мс^2, проти

показників 1 розряду – 485,1±57,2 мс^2. На підставі отриманих даних величина спектру частот серцевого ритму (ТР) у спортсменок високої кваліфікації була достовірно нижчою 2168±297,3 мс^2 ніж у спортсменок низької кваліфікації – 2847,63± ±410,4 мс^2.

Таким чином, зменшення ЧСС у змагальному періоді майстрів спорту призводить до адаптаційних перебудов ССС у кваліфікованих спортсменок, зв'язаного із проявом витривалості, що передує зниженню симпатичних і підвищенням парасимпатичних впливів на серце, яке зумовлене в основному покращенням кровопостачання та вищою щільністю розподілу м'язових волокон капілярів.

Під час фізичного навантаження відбуваються численні зміни з боку серцево-судинної системи (ССС), усі вони спрямовані на виконання одного завдання: дозволити системі задовольнити підвищені потреби, забезпечивши максимальну ефективність її функціонування [12]. Стан ССС є одним із важливих критеріїв оцінки впливу спортивного тренування на організм.

За показниками, що характеризують стан ССС, можна чітко простежити стан, пов'язаний із змінами рівня натренованості. Досліджено новий ефективний метод виявлення стану ССС для ефективності функціонування усіх систем організму, де простежувались адаптаційні зміни процесів ССС записом ЕКГ, а також варіабельністю серцевого ритму (ВСР) [13].

Висновки. Таким чином, за показниками вегетативної регуляції ритму серця у спортсменок I розряду порівняно із кваліфікованими спортсменками, переважає активація парасимпатичної ланки (за показниками HF, p<0,05). Достовірна різниця показників була виявлена при аналізі співвідношення показників показник симпато-вагального балансу LF/HF, у МС та КМС – 1,82±0,2 мс^2, у 1 розряду – 1,2±0,16 мс^2. Ближчим показником до норми становили МС та КМС. Спостерігається зменшення ЧСС у майстрів спорту після фізичного навантаження на 5-ій хв запису (p>0,05), що свідчить про швидке відновлення організму після фізичного навантаження у спортсменок високої кваліфікації. Проведений аналіз засвідчив, що за спектральними характеристиками варіабельності ритму серця достовірні відмінності між групами спортсменок із різним ступнем підготовки спостерігаються за показником HF, що призвело у свою чергу до зміни симпато-вагального балансу.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується дослідити вплив штучної дегідратації організму у спортсменів з настільного тенісу високої кваліфікації на психофізіологічні характеристики.

References

1. Kyröläinen H, Hackney AC, Salminen R, Repola J, Häkkinen K, Haimi J. Effects of Combined Strength and Endurance Training on Physical Performance and Biomarkers of Healthy Young Women. *J Strength Cond Res*. 2018; 32(6): 1554-61. PMid: 29076960. doi: 10.1519/JSC.0000000000002034
2. Cholewa JM, Rossi FE, MacDonald C, Hewins A, Gallo S, Micenski A, et al. The Effects of Moderate- Versus HighLoad Resistance Training on Muscle Growth, Body Composition, and Performance in Collegiate Women. *J Strength Cond Res.* 2018; 32(6): 1511-24. PMid: 28699923. doi: 10.1519/JSC.0000000000002048
3. Golubeva SE. Silovaya podgotovka devushek i zhenshchin 18 - 25 let zanimayushchikhsya fitnesom [Strength training of girls and women 18-25 years old engaged in fitness]. *Actual problems of professional pedagogical and psychological education: A collection of articles based on the results of the International scientific-practical conference*. Sterlitamak: AMI; 2018. p. 65-7. [Russian]
4. Geisler S, Aussieker T, Paldauf S, Scholz S, Kurz M, Jungs S, et al. Salivary testosterone and cortisol concentrations after two different resistance training exercises. *J Sports Med Phys Fitness*. 2019; 59(6): 1030-5. PMid: 31204454. doi: 10.23736/S0022-4707.18.08786-8
5. Radjabkadiev RM. Biokhimicheskie markery adaptatsii vysokokvalifitsirovannykh sportsmenov k razlichnym fizicheskim nagruzkam [Biochemical markers of adaptation of highly qualified athletes to various physical activities]. *Science and Sport: modern trends*. 2019; 2: 81-91. [Russian]
6. Vrinceanu T, Esmail A, Berryman N, Predovan D, Vu TTM, Villalpando JM, et al. Dance your stress away: comparing the effect of dance / movement training to the cortisol awakening response in healthy older adults. *Stress*. 2019 Nov; 22(6): 687-95. PMid: 31124397. doi: 10.1080/10253890.2019.1617690
7. Petrosienko E. Vlijanie mejpolusharnoy asymmerii na aktivnost funkcionirovania serdechno-sosudistoy systemi kak meri napriajenia serdechnih adaptacionih mehanismov [The influence of inter imparal asymmer's activity on the activity of the functioning of the cardiovascular system as measures of the voltage of cardiac adaptation mechanics]. *J Asymmetry*. 2017; 5(3): 15-22. [Russian]
8. Diadechko IYe. *Udoskonalennia trenuvalnoho protsesu kvalifikovanykh handbolistok z urakhuvanniam spetsyfichnykh osoblyvostei orhanizmu* [Improving the training process of qualified handball players taking into account the specific features of the body]. Abstr. PhDr. (Physical Ed&Sport.). Dnipro; 2018. 20 s. [Ukrainian]

9. Chernozub A, Danylchenko S, Imas Y, Kochina M, Korobeynikov G. Peculiarities of correcting load parameters in power training of mixed martial arts athletes. *Journal of Physical Education and Sport.* 2019; 481–488. doi: 10.7752/jpes.2019.s2070
10. Chernenko N, Lyzohub V, Korobeynikov G, Potop V, Syvash I, Korobeynikova L, et al. Relation between typological characteristics of nervous system and high sport achieving of wrestlers. *Journal of Physical Education and Sport.* 2020; 1621–1627. doi: 10.7752/jpes.2020.03221
11. Korobeynikov G, Korobeynikova L, Potop V, Nikonorov D, Semenenko V, Dakal N, et al. Heart rate variability system in elite athletes with different levels of stress resistance. *Journal of Physical Education and Sport*. 2018; 18(2): 550-4.
12. Morton JP, Robertson C, Sutton L, MacLaren DP. Making the weight: a case study from professional boxing. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2010; 20(1): 80-5. PMid: 20190355. doi: 10.1123/ijsnem.20.1.80
13. Cheremushkina I. Komplexnoe issledovanie adaptacii k socialnomu stresu lic s razlichnimi typami funcionalnoy asymmetriy mozga [Comprehensive study of adaptation to social stress of persons with various types of functional asymmetry of the brain]. *J Asymmetry*. 2015; 9(3): 31-64. [Russian]
14. Artioli GG, Scagliusi FB, Polacow VO, Gualano B, Takesian M, Fuchs M, et al. Prevalence, magnitude and methods of rapid weight loss among judo competitors. *Med Sci Sports Exerc*. 2010; 42: 436-42. PMid: 19952804. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181ba8055
15. Cherapkina L. Changes of variability heart rate indexes during neurofeedback in different qualification sportsmen. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2013; 12(2): 234-40. doi: 10.20538/1682-0363-2013-2-234-240

УДК 612.172:616.151.1]:796.8-051

СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ КВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОК ПО НАСТОЛЬНОМУ ТЕННИСУ НА ЭТАПЕ СОРЕВНОВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Улизько В. М., Крыжановский В. Р., Захаркевич Т. М., Белявский И. Л.

Резюме. *Цель исследования:* исследовать количественные критерии оценки состояния сердечно-сосудистой системы и подходы для коррекции функционального состояния квалифицированных спортсменок, специализирующихся в настольном теннисе.

Материал и методы исследования. В исследовании приняли участие 40 квалифицированных спортсменок, специализирующихся по настольному теннису, которые тренировались на базе спортивного комплекса Ивано-Франковского национального технического университета нефти и газа. Динамику показателей вариабельности сердечного ритма под влиянием диафрагмального дыхания оценивали методом парных сравнений, а межгрупповые различия – методом однофакторного дисперсионного анализа по Р.М. Баевскому.

Результаты. Адаптивные изменения сердечно-сосудистой системы на физические нагрузки в соревновательном периоде у квалифицированных спортсменок характеризуются достоверным снижением частоты сердечных сокращений (с 84,75±1,74 уд/мин до 74,8±0,38 уд/мин). Установлено достоверно более быстрый процесс восстановления частоты сердечных сокращений на после физической нагрузки в группе квалифицированных спортсменок по сравнению со спортсменками I разряда на 4 ($p>0,05$), и на 5 ($p>0,05$) минутах соответственно. По показателям вегетативной регуляции ритма сердца у спортсменок I разряда по сравнению с квалифицированными спортсменками преобладает активация парасимпатической звена (по показаниям HF, $p <0,05$). Выявлено достоверно более высокие показатели отдельных звеньев организма по сравнению со спортсменками низкой квалификации гормональной системы (показатель, который отвечает за центральное звено организма - VLF) и нервной системы (показатели симпатической нервной системы - LF). Наблюдаются достоверно более высокие показатели TP и HF при $p <0,05$, что свидетельствует о более высокую мощность всех звеньев парасимпатической регуляции в 1 разряда по отношению к мастерам спорта и кандидатам в мастера спорта. Систематические физические нагрузки вызывают существенную перестройку сердечно-сосудистой системы и приводят к морфофункциональным изменениям в механизмах обеспечения деятельности сердца. В зависимости от вегетативной регуляции ритма сердца наблюдаются разные пути адаптационных процессов миокарда. Сбалансированность симпатической и парасимпатической звеньев вегетативной регуляции ритма отображается в активизации левого желудочка сердца.

Вывод. Проведенный анализ показал, что за спектральными характеристиками вариабельности ритма сердца достоверные различия между группами спортсменок с различным доминированием наблюдаются лишь по показателю HF, что привело в свою очередь к изменению симпато-вагального баланса.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, функциональное состояние, соревновательная деятельность, сердечно-сосудистая система, частота сердечных сокращений.

UDC: 612.172: 616.151.1]: 796.8-051

The State of the Cardiovascular System of Qualified Table Tennis Athletes at the Stage of Competitive Activity

Ulizko V. M., Kryzhanivsky V. R., Zakharkevich T. M., Belyavsky I. L.

Abstract. The condition of the cardiovascular system is one of the important criteria for assessing the impact of sports training on the human body. According to the indicators characterizing the state of the cardiovascular system, it is possible to trace the changes associated with fluctuations in the level of training, as well as to identify signs of overload as early as possible. The study of adaptive reactions of the cardiovascular system in athletes under physical activity is an important indicator for sports practice.

The purpose of the study was to investigate the quantitative criteria for assessing the state of the cardiovascular system and approaches to correct the functional state of qualified athletes specializing in table tennis.

Materials and methods. Studies of heart rate variability, quantitative and qualitative indicators that sufficiently reflect the autonomic functions of the body were used in order to assess the state of autonomic regulation in highly qualified athletes. Systematic physical activity causes a significant restructuring of the cardiovascular system and leads to morphofunctional changes in the mechanisms of the heart. Depending on the autonomic regulation of heart rhythm, there are different ways of myocardial adaptation processes. The balance of sympathetic and parasympathetic links of autonomic rhythm regulation is reflected in the activation of the left ventricle.

Results and discussion. Adaptive changes of the cardiovascular system to competitive and training loads in the competitive period in qualified athletes are characterized by a significant decrease in heart rate (from 84.75±1.74 beats / min to 74.8±0.38 beats / min). In addition, a significantly faster process of restoring heart rate was established after exercise in the group of qualified athletes, compared with athletes of the category 1 at 4 ($p > 0.05$) and 5 ($p > 0.05$) minutes, respectively. According to the indicators of autonomic regulation of heart rhythm, activation of the parasympathetic link prevails in athletes of the category 1 in comparison with qualified athletes activation (according to high-frequency component, $p < 0.05$). Significantly higher rates of individual parts of the body compared to low-skilled athletes were found out: the hormonal system (the indicator responsible for the hormonal part of the body – very low-frequency component) and the nervous system (indicators of the sympathetic nervous system – low frequency component). There are significantly higher values of the magnitude of the heart rate spectrum and high-frequency component at $p < 0.05$, which indicates a higher power of all units of the parasympathetic regulation in the category 1 in relation to masters of sports and candidates masters of sports.

Conclusion. Systematic physical activity causes a significant restructuring of the cardiovascular system and leads to morphofunctional changes in the mechanisms of the heart. Depending on the autonomic regulation of heart rhythm, there are different ways of myocardial adaptation processes. The balance of sympathetic and parasympathetic links of autonomic rhythm regulation is reflected in the activation of the left ventricle. The analysis showed that the spectral characteristics of heart rate variability significantly differ between groups of athletes with different dominance that are observed only in terms of high-frequency component, which in turn led to a change in the sympathetic-vagal balance.

Keywords: heart rate variability, functional state, competitive activity, cardiovascular system, heart rate.

ORCID and contributionship:

Vira Ulizko: 0000-0002-9775-3580 [D, F]

Volodymyr Kryzhanivskyi: 0000-0003-3845-5134 [C, A]

Tetiana Zakharkevych: 0000-0001-8051-8069 [E, F]

Igor Belyavsky: 0000-0003-0628-9418 [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

Vira Ulizko

Ivano-Frankivsk, Ivano-Frankivsk National Technical University of Oil and Gas,
Physical Education and Sport Department
apt. 54, 7a, Fedkovich St., Ivano-Frankivsk 76008, Ukraine
tel: +380668434290, e-mail: ulizko@tvnet.if.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/jmbs06.04.237
УДК 796.012.266:793.33
Тарасова Г. К.

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ПОЗНОЇ СТІЙКОСТІ ТІЛА СПОРТСМЕНІВ, ЩО СПЕЦІАЛІЗУЮТЬСЯ В БАЛЬНИХ ТАНЦЯХ, ПІД ВПЛИВОМ ТРЕНУВАЛЬНИХ НАВАНТАЖЕНЬ І ЗМАГАЛЬНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

**Чорноморський національний університет імені Петра Могили,
Миколаїв, Україна**

Мета – встановити зміни показників позної стійкості тіла танцюристів-бальників під впливом тренувальних навантажень і змагальної діяльності.

Матеріал та методи. В дослідженні прийняли участь 15 пар у віці 18–19 років, що тренуються на етапі максимальної реалізації індивідуальних можливостей; і 10 пар віком 14–15 років, що тренуються на етапі спеціалізованої базової підготовки.

За допомогою стабілоаналізатора з біологічним зворотним зв'язком «Стабілан 01-2» реєструвалася взаємодія спортсменів з опорою, зокрема переміщення загального центру тиску (ЗЦТ) стоп на опору. Застосовувався стандартний (з відкритими очима) і ускладнений (з закритими очима) тест Ромберга.

Результати. Встановлено, що у спортсменів 18–19 років показник якості функції рівноваги суттєво вищий, ніж у осіб 14–15 років ($p < 0,01$), що можно пояснити танцювальним стажем і пристосувальними змінами.

Аналіз результатів, показаних окремо представниками жіночої і чоловічої статті, свідчив про менше розсіювання по фронталі у спортсменів чоловічої статі 18–19 років по відношенню до дівчат означеної вікової групи ($p < 0,05$). Площа еліпса при проведенні випробування із закритими очима також значно відрізнялася у юнаків від дівчат незалежно від танцювального стажу ($p < 0,05$).

Порівнюючи показники стійкості дівчат в танцювальних туфлях і без них, констатували закономірність зменшення якості балансу тіла від «більшого до меншого»: від підтримки класичної пози з відкритими очима до тієї ж пози в танцювальному взутті у випробуванні з закритими очима.

Висновки. Встановлено, що важливу роль в підтримці рівноваги відіграє зоровий аналізатор, що і простежується у результатах випробувань обох вікових груп. Більший вплив зорового контролю на позну стійкість констатований у партнерок, ніж партнерів.

Якість функції рівноваги до і після змагань у більш старших танцюристів не змінилась, тоді як у менш досвідчених знизилась майже на 2%, а порівняння змін, які відбулись під впливом тренувальних навантажень та змагальної діяльності, дозволило встановити наявність адаптації до змагальних навантажень, що виявилось у суттєвому поліпшенні роботи систем підтримки вертикальної пози у всіх вікових групах.

Ключові слова: бальні танці, якість функції рівноваги, регуляція пози.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Удосконалення системи фізичного виховання студентів, студентського спорту в сучасних умовах реформування вищої освіти в Україні», № держ. реєстрації 0120U102566.

Вступ. Підтримка вертикальної пози в більшості видів спорту є найважливішою умовою вдосконалення техніки спортсмена, оскільки виконання складних спортивних дій неможливо без утримання рівноваги [1, 2]. Для спортсменів, що спеціалізуються в спортивних бальних танцях, здатність до рівноваги також має велике значення.

Автори і дослідники [3, 4] в області спортивних танців стверджують, що для успішної танцювальної діяльності в першу чергу необхідно збереження вертикальної пози при переміщенні тіла або його частин в просторі, тобто утримання певної пози в статичному і динамічному режимі, а також використання поз як засобу різноманітності хореографії танцю. З точки зору біомеханіки пози є

досить складним елементом хореографії, а техніка їх виконання в танцях латиноамериканської програми залежить від здатності спортсмена підтримувати баланс тіла (позну стійкість).

Позна стійкість не є повністю автоматичним процесом, оскільки вимагає певного рівня уваги, особливо у міру збільшення складності завдання, що потребує балансу [5, 6].

Підтримка балансу у спортсменів під час виконання фізичних вправ істотно ускладнюється розвитком нейром'язового стомлення. За даними літературних джерел ефективність контролю підтримки балансу істотно знижується після фізичних навантажень різної інтенсивності і характеру [7 – 10], що і стало відправною точкою для подальшого вивчення змін позної стійкості у спортсменів, які спеціалізуються в бальних танцях, під впливом факторів, створюваних тренувальними та змагальними навантаженнями.

Тому, не дивлячись на наявність досліджень з питань біомеханіки спортивного танцю [1, 6], актуальним залишається вивчення проблеми підтримання балансу у спортсменів, що спеціалізуються у спортивних бальних танцях, в залежності від різних факторів і умов, та можливість використовувати ці дані для вдосконалення процесу спортивної підготовки.

Мета дослідження – встановити зміни показників позної стійкості тіла танцюристів-бальників під впливом тренувальних навантажень і змагальної діяльності.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводилося на базі кафедри олімпійського і професійного спорту Чорноморського національного університету імені Петра Могили.

В дослідженні прийняли участь 25 пар, з них 15 пар у віці 18–19 років, що тренуються на етапі максимальної реалізації індивідуальних можливостей; і 10 пар віком 14–15 років, що тренуються на етапі спеціалізованої базової підготовки.

Всі досліджувані танцювальні пари підбиралися випадковим чином з різних танцювальних клубів м. Миколаєва, з числа тих, хто активно тренувався і регулярно виступав на змаганнях.

Згідно зі статтею 28 Конституції України всі дослідження проводились на добровільній основі, з усної згоди учасників.

За допомогою стабілоаналізатора з біологічним зворотним зв'язком «Стабілан 01-2» реєструвалась взаємодія спортсменів з опорою, зокрема переміщення загального центру тиску (ЗЦТ) стоп на опору. Застосовувався стандартний (з відкритими очима) і ускладнений (з закритими очима) тест Ромберга. Показники реєструвались протягом 30с, в стані спокою, а також в умовах зорового контролю до і після типового тренувального заняття, до і після змагань. Отримані дані в двох експериментальних ситуаціях порівнювалися з вихідними в стані спокою.

Дані в тексті і в таблицях представлені як середня арифметична величина і стандартне відхилення (M±m). Для оцінки достовірності відмінностей вибірок використовувався критерій Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження дозволили встановити відмінності стійкості пози, пов'язані з впливом тренувань і навантажень, що в них використовуються.

Аналіз даних довів, що результати випробувань свідчать про закономірні відмінності показників позної стійкості відповідно до спортивного стажу спортсменів після тренувального заняття в порівнянні з вихідними (у так званому стані спокою).

У міру збільшення танцювального стажу амплітуда коливань в стані спокою зменшувалася у танцюристів 14–15 років, чиї показники істотно перевищували ті, які мали місце у більш досвідчених спортсменів (18–19 років). Причому у більш досвідчених пар найбільший вплив на такий характер відмінностей реакції організму надає значно більша напруженість механізмів підтримки пози тіла протягом тренувального заняття. В той же час розрахунок ступеня їх змін під впливом тренувального заняття у відсотках показує достовірно більшу виразність змін у старших танцюристів. Ймовірно, це є віддзеркаленням більш високих тренувальних навантажень спортсменів 18–19 років у відношенні до 14–15-річних. Вірогідно подібні результати більшою мірою обумовлені зростанням складності танцювальної програми у спортсменів, що мають більший стаж спортивної підготовки в танцях.

Було зафіксовано збільшення середньої швидкості переміщення центру тиску після тренувальних навантажень при випробуванні з відкритими очима у більш досвідчених спортсменів у відношенні до тих, що мають менший стаж тренувань ($p < 0,05$), і відсутності суттєвої різниці змін швидкості при випробуванні з закритими очима відповідно до стажу тренувань (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Зміни показників середньої швидкості переміщення центру тиску до і після тренувальних навантажень у спортсменів-танцюристів (мм/с)

	Вік	В стані спокою		Після тренувальної роботи		
		M_1	±m	M_2	±m	$(M_2 - M_1/M_1) \times 100\%$
З відкритими очима	14-15	7,6	0,54	8,91	0,78	17,2
	18-19	8,3	0,9	12,06	1,2	45,3
З закритими очима	14-15	9,46	0,67	14,04	0,88	48,4
	18-19	9,01	1,03	13,97	1,3	55

Середня швидкість переміщення центру тиску після тренувальних навантажень при випробуванні з відкритими очима збільшилась на 15% в групі спортсменів 14–15 років, а у більш досвідчених спортсменів цей показник збільшився на 31,2% відповідно до початкових показників у стані спокою, тобто більше фізичне навантаження і більша складність танцювальних елементів в підготовці пар викликає більшу швидкість, що говорить про активні процеси підтримки вертикальної пози. Середня швидкість переміщення центру тиску після тренувальних навантажень при випробуванні з закритими очима збільшилась на 34,3% в групі спортсменів 14–15 років, а у більш досвідчених спортсменів цей показник збільшився на 35,5%, тобто суттєвої різниці між групами не спостерігалось. Але такі показники підтверджують важливу роль зорового аналізатора в підтримці рівноваги, що і простежується у результатах випробувань обох вікових груп, а також підтверджує даними авторів [4, 5, 11].

Збільшення показників швидкості загального центру тиску, а саме 14,04±0,88 мм/с у групі танцюристів 14–15 років і 13,97±1,3 мм/с у групі 18–19 років (при p ≥0,01) та площі статокінезіограми в отриманих стабілограмах, можно пояснити тим, що для забезпечення вертикальної стійкості спортсменам доводиться швидко реагувати на коливання тіла, змінюючи траєкторію падіння, особливо чітко це простежується у показниках, отриманих після тренувальних навантажень без зорового контролю (тобто при закритих очах).

Аналіз виступів і засвоєння техніки танцювання засвідчив притаманність так званого явища гіперкомпенсації, при якій проекція загального центру мас за інерцією може і не зайняти найкраще положення, а також пошук «зручних» секторів простору для побудови рухових дій і підлаштовування танцюванню у парі для спортсменів з недостатнім технічним рівнем підготовки. Маючи в практичній роботі подібні дані оцінки позної стійкості, тренер може під час тренувальних занять коригувати техніку і своєчасно виявляти помилки, попереджаючи переучування спортсмена, а іноді і запобігати травмуванням спортсменів.

А це в свою чергу стало приводом для досліджень інтегрального показника – «якості функції рівноваги» (ЯФР), що характеризує позну стійкість.

У спортсменів 18–19 років показник ЯФР суттєво вищий, ніж у осіб 14–15 років (p <0,01), що можно пояснити танцювальним стажем і пристосувальними змінами, які відбуваються в організмі спортсмена, оскільки за даними дослідників [8, 9], чим вищим є означений показник, тим відповідно вищою є статокінетична стійкість людини.

Таким чином, із збільшенням танцювального стажу і підвищенням рівня спортивної майстерності у танцюристів обох статей були зафіксовані більші значення показнику ЯФР – і при зоровому контролі, і при його відсутності (тобто із закритими очима) (p <0,05). Зміни стабілографічних показників після м'язового навантаження у більш кваліфікованих представників виду спорту були значимо меншими за менш досвідчених (p <0,01), що відображає більш високу здатність у перших до підтримки рівноваги тіла на тлі фізичної втоми і вищий рівень статокінетичної стійкості.

Аналіз результатів, показаних окремо представниками жіночої і чоловічої статті, свідчив про менше розсіювання по фронталі у спортсменів чоловічої статі 18–19 років по відношенню до дівчат, означеної вікової групи (p <0,05). Площа еліпса при проведенні випробування із закритими очима також значно відрізнялась у юнаків від дівчат, незалежно від танцювального стажу (p <0,05).

При аналізі середніх показників якості функції рівноваги (ЯФР) з відритими і закритими очима, що дозволяють оцінити ступінь розвитку стійкості, були виявлені достовірні відмінності при випробуванні із закритими очима у дівчат з меншим стажем тренувань. Цей показник мав значні відмінності між партнерами і партнерками (p <0,05, **табл. 2**).

Дані **таблиці 2** свідчать про більший вплив зорового контролю на позну стійкість партнерок, ніж партнерів. У юнаків зафіксований вищий рівень пропріоцептивної чутливості і більш тісний контакт між вестибулярним апаратом і центральною нервовою системою, завдяки чому підвищується

Таблиця 2 – Зміни показників якості функції рівноваги до і після тренувальних навантажень з латиноамериканської програми у дівчат та хлопців-танцюристів

	Стать	Вік	В стані спокою		Після тренувальної роботи		
			M_1	±m	M_2	±m	$(M_2 - M_1/M_1)\times 100\%$
З відкритими очима	див.	18-19	90,23	7,8	86,4	5,4	– 4,2
	юн.	18-19	90,3	7,9	87,12	3,1	– 3,5
	див.	14-15	89,0	4,4	85,51	2,24	– 4
	юн.	14-15	86,65	7,1	85,1	6,2	– 1,8
З закритими очима	див.	14-15	83,75	7,4	72,7	4,1	– 13,2
	юн.	14-15	86,5	4,1	82,17	3,3	– 5
	див.	18-19	88,85	7,4	85,0	1,97	– 4,3
	юн.	18-19	89,07	7,7	87,12	2,9	– 2,2

стійкість регуляторних механізмів підтримки рівноваги тіла, які сприяють зростанню статокінетичної стійкості (p <0,05). Така різниця в показниках у спортсменів пояснюється в значній мірі характером рухів, які в латиноамериканській програмі відрізняються у партнерів і партнерок переважанням у перших специфічних вправ, що включають виконання різних поворотів і обертальні елементи рухів, які є більш сильними подразниками статокінетичної системи, в порівнянні з вправами прямолінійного характеру і розподілом ролей у танцювальній парі під час виконання танцю та взаємодії партнерки і партнера, який є ведучою ланкою і основою балансу під час підтримок і обертань партнерки. Збільшення танцювального стажу призводить до ускладнень танцювальних програм, але в результаті систематичних тренувань, завдяки більш ефективному використанню пропріоцептивної інформації, що надходить від м'язів гомілковостопного та тазостегнового суглобів, підвищується стійкість регуляторних механізмів рівноваги тіла [13], що сприяє удосконаленню процесів довільної і мимовільної корекції коливань загального центру мас, результатом чого стає розширення резервів підтримки вертикальної стійкості тіла.

Аналогічні дані маємо і за результатами досліджень позної стійкості до і після тренувальних навантажень у європейській програмі [10, 14].

Аналіз змін позної стійкості під впливом змагальної діяльності, показав, що безпосередньо перед змаганням при випробуванні з відкритими очима достовірні відмінності досліджуваних показників у порівнянні з аналогічними в стані спокою були мінімальні у більш досвідчених танцюристів, і зазнали достовірного збільшення лише за індексом швидкості (збільшення на 11,3%) і довжині траєкторії центру тиску (ЦТ) по сагіталі (збільшення на 5,3%) (**табл. 3, 4**). Якість функції рівноваги (ЯФР) до і після змагань не змінилась. У менш досвідчених танцюристів ці ж показники зазнали деяких змін, що можно пояснити перезбудження ЦНС і, відповідно, порушенням контакту між вестибулярним апаратом, центральною нервовою системою та пропріоцептивної чутливістю. У менш досвідчених танцюристів ці ж показники змінилися за індексом швидкості (збільшення на 23,7%), довжині траєкторії ЦТ по сагіталі (збільшення на 8,6%). Якість функції рівноваги (ЯФР) знизилась майже на 2%.

У випробуванні із закритими очима відмічається достовірне збільшення показників довжини траєкторії по фронталі та індекса швидкості безвідносно до стажу тренувань (**табл. 3, 4**). Довжина траєкторії по фронталі була дещо нижче у більш досвідчених спортсменів, і дещо вищим був індекс швидкості, а у менш досвідчених танцюристів – навпаки.

Після змагань спостерігалось поліпшення роботи систем підтримки вертикальної пози. Показник якості функції рівноваги, заснований на аналізі векторів швидкості траєкторії центру тиску випробуваного, в горизонтальній площині при підтримці вертикальної пози підтверджує, що змагальна діяльність позитивно позначається на функції рівноваги в обох групах досліджуваних. У випробуванні з відкритими очима у спортсменів 18–19 років спостерігалась адаптація до змагальних навантажень, яка викликала суттєве поліпшення роботи систем підтримки вертикальної пози і зміну

Таблиця 3 – Зміни показників позної стійкості у танцюристів 18 – 19 років до і після серії виступів на змаганнях

	Показники	В стані спокою		Після серії виступів на змаганнях		
		M_1	±m	M_2	±m	$(M_2 – M_1/M_1)×100\%$
З відкритими очима	L_x	80,57	11,78	83,47	9,54	3,6
	L_y	105,5	11,86	111,14	8,9	5,3
	IV	6,2	0,9	6,9	0,52	11,3
	ЯФР	90,27	7,3	89,65	0,32	–0,7
З закритими очима	L_x	92,51	10,78	108,71	9,89	17,5
	L_y	107,54	11,06	118,51	7,64	10,2
	IV	9,01	1,03	10,77	1,01	19,5
	ЯФР	86,7	5,54	85,1	0,55	– 1,8

Таблиця 4 – Показники позної стійкості у танцюристів 14 – 15 років до і після серії виступів на змаганнях

	Показники	В стані спокою		Після серії виступів на змаганнях		
		M_1	±m	M_2	±m	$(M_2 - M_1/M_1)×100\%$
З відкритими очима	L_x	84,29	9,73	85,41	7,61	1,3
	L_y	107,01	9,22	116,2	7,0	8,6
	IV	7,6	0,9	9,4	0,52	23,7
	ЯФР	84,7	3,6	83,1	3,4	– 1,9
З закритими очима	L_x	94,9	9,2	113,2	8,75	19,3
	L_y	110,8	8,88	121,4	5,43	9,6
	IV	9,46	0,67	11,1	0,9	17
	ЯФР	81,0	3,2	79,8	3,0	– 1,5

показника якості функції рівноваги з –3,85% до –0,7%, і майже в два рази – покращення даного показника у випробуванні із закритими очима (показник зміни між станом спокою і після тренувальних навантажень –3,85%, і зміни між станом спокою і після участі у змаганнях –1,8%), що пов'язано з активацією роботи функціональних систем, збалансованої діяльністю регулюючих систем та мобілізацією нервової системи танцюристів.

Такі ж зміни відбулись і у спортсменів віком 14–15 років, у яких показник ЯФР відрізнявся також після тренувальних навантажень і після серії виступів на змаганнях (показник зміни між станом спокою і після тренувальних навантажень в середньому склав –2,9%, і зміни між станом спокою і після участі у змаганнях –1,9 % у випробуванні з відкритими очима; та з –9,1% зміни після тренувань до –1,5% зміни після серії виступів у змаганнях відповідно у випробуванні із закритими очима.)

Ще одним фактом, який привертає до себе увагу, є те, що спортивні бальні танці вимагають підвищеного прояву рівноваги у партнерок під час виконання різних елементів і поз при помітно невеликій площі опори (в танцювальних туфлях), а це, як наслідок, відбивається і на показниках позної стійкості.

Порівнюючи показники стійкості дівчат в танцювальних туфлях і без них, констатували закономірність зменшення якості балансу тіла від «більшого до меншого»: від підтримки класичної пози з відкритими очима до тієї ж пози в танцювальному взутті у випробуванні з закритими очима.

Було встановлено збільшення діапазону ЗЦТ у фронтальній і сагітальній площинах при випробуванні в танцювальному взутті, а також середньої швидкості переміщення центру тиску (IV), що стало відображенням погіршення якості функції рівноваги, яке помітне у результатах досліджень менш досвідчених партнерок. Ці дані розширюють ті малочисельні результати, наявні на сьогодні в спеціальній літературі, що розглядають питання біомеханіки рухів партнерки у танцювальному взутті [15, 16].

Результати кореляційного аналізу між показниками статодинамічної стійкості тіла і спортивним результатом більш досвідчених партнерок дозволили встановити існування зв'язку (r=0,61), що відображає тенденцію, згідно з якою при підвищенні спортивного результату зменшуються показники амплітуди коливань центру тиску тіла на опорі, знижується його лінійна швидкість переміщення, довжина цієї траєкторії як в сагітальній, так і у фронтальній площинах, зменшується площа еліпса, що доповнює і підтверджує дані інших авторів [6, 10].

Висновки. За результатами дослідження встановлено, що важливу роль в підтримці рівноваги відіграє зоровий аналізатор, що і простежується у результатах випробувань обох вікових груп. Більший вплив зорового контролю на позну стійкість констатований у партнерок, ніж партнерів.

Встановлено, що якість функції рівноваги до і після змагань у більш старших танцюристів не змінилась, тоді як у менш досвідчених знизилась майже на 2%, а порівняння змін, які відбулись під впливом тренувальних навантажень та змагальної діяльності дозволило встановити наявність адаптації до змагальних навантажень, що виявилось у суттєвому поліпшенні роботи систем підтримки вертикальної пози у всіх вікових групах.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується визначити генетичні маркери позної стійкості спортсменів з метою формулювання аргументованих висновків щодо генетичної обумовленості прояву даного виду координаційних здібностей.

References

1. Aleksandrova VA, Chudakova K. Otsenka koordinatsionnykh sposobnostey tantsorov vysokoy kvalifikatsii [Evaluation of the coordination abilities of high qualification dancers]. *Sovershenstvovanie sistemy podgotovki v tantsevalnom sporte: Materialy XIII Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. *M: RGUFKSMiT; 2012*. 2012. s. 5. [Russian]
2. Trishin AS, Berdichevskaya EM, Trishin ES, Panteleeva AM. Dinamicheskaya poznaya ustoychivost vysokokvalifitsirovannykh sportsmenov, spetsializiruyushchikhsya v igrovykh vidakh sporta [Dynamic positions are the stability of highly skilled athletes specializing in sports gamepes]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2020; 8(4): 401–408. [Russian]. doi: 10.37482/2687-1491-Z033
3. Turchina EV. Vliyanie poz na itogovyy rezultat sudeyskoy otsenki v tantsevalnom sporte [Influence of poses on the final result of a judicial assessment in dance sports]. *Uchenye zapiski universiteta Lesgafta*. 2019; 8(174): 238-241. [Russian]
4. Zakhareva NN, Malieva EI, Pavlov VV, Konyaev ID, Myatleva SA. Vozrastnye osobennosti vegetativnoy reaktivnosti u yunykh tantsorov pri vypolnenii stabilometricheskikh testov [Age features of vegetative reactivity in young dancers when performing stabilometric tests]. *Materialy XXVII Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii po problemam fizicheskogo vospitaniya uchashchikhsya «Chelovek, zdorove, fizicheskaya kultura i sport v izmenyayushchemsya mire». Kolomna; 2017.* 2017. s. 34 – 44. [Russian]

5. Sirois-Leclerc G, Remaud A, Bilodeau M. Dynamic postural control and associated attentional demands in contemporary dancers versus non-dancers. *PLoS ONE*. 2017; 12(3): e0173795. doi: 10.1371/journal.pone.0173795
6. Zakhareva NN, Malieva EI. Izmeneniya vegetativnogo balansa pri vypolnenii stabilometricheskikh testov yunymi tantsorami [Changes in a vegetative balance when performing stabilometric tests with young dancers]. *Nauka i sport: Sovremennye tendentsii*. 2019; 2: 52–62. [Russian]
7. Gulyaev A. Kinematicheskie i dinamicheskie trebovaniya, predyavlyaemye k deyatelnosti v sportivnykh tantsakh [Kinematic and dynamic requirements for activities in sports dance]. *Slobozhanskiy naukovo-sportivniy visnik.* 2020; 1(75): 109–116. [Russian] doi:10.15391/snsv.2020-1.01
8. Nikolaev RYu. *Vliyanie fizicheskikh nagruzok raznoy intensivnosti i napravlennosti na ustoychivost vertikalnoy pozy u sportsmenov* [The effect of physical exertion of different intensity and focus on the stability of vertical poses in athletes]. Abstr. PhDr. (Biol.). Arkhangelsk; 2015. 170 s. [Russian]
9. Lozhkina NI, Zamchiy TP. Pokazateli vestibulyarnoy ustoychivosti u sportsmenov raznykh spetsializatsiy [Indicators of vestibular stability among athletes of different specializations]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya.* 2013; 2: 112–121. [Russian]
10. Bredikhina YuP. Rol zritelnogo analizatora v koordinatsii dvigatelnykh deystviy u tantsorov-balnikov [The role of the visual analyzer in coordination of motor actions in balnal dancers]. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*. 2014; 1: 50–51. [Russian]
11. Usatchev VI, Sliva SS, Belyaev VE. Stabilometric testing of a postural system. *Gait and posture*. 2005; 21(1): 151. doi: 10.1016/S0966-6362(05)80501-6
12. Nikolaev RYu, Melnikov AA. Effekt vliyaniya submaksimalnoy anaerobnoy nagruzki nog i ruk na sistemu posturalnogo kontrolya i analiz mekhanizmov eyo vosstanovleniya [The effect of the effect of the submaximal anaerobic load of legs and hands on the system of postural control and analysis of the mechanisms of its recovery]. *Vestnik udmurtskogo universiteta*. 2014; 1: 106–111. [Russian]
13. Skvortsov DV. *Stabilometric research a brief guide*. M: Mask; 2010. 174 p.
14. Portanenko SS. Biomekhanicheskie aspekty tekhniki bazovykh figur kvalifitsirovannykh tantsorov v standartnoy programme tantsev [Biomechanical aspects of the technique of basic figures of qualified dancers in the standard dance program]. *Pedagogika, psikhologiya ta mediko-biologichni problemi fizichnogo vikhovannya i sportu*. 2011; 8: 78–81. [Russian]
15. Pilar LSS do, Santos KB, Rodacki ALF, Lara JPR. Biomechanic of ballroom dance: corporate adaptations with different footwear. *J Physical Educ*. 2020; 31(1); e-3126. doi: 10.4025/jphyseduc.v31i1.3126
16. Tarkhanov IV. Vliyanie tempa na pokazateli ugla v golenostopnom sustave u sportsmenok vysokoy kvalifikatsii pri vypolnenii shagov nazad [The impact of the rate on the angle indicators in the ankle joint in highly qualified athletes when performing steps back]. *Sovershenstvovanie sistemy podgotovki v tantsevalnom sporte: materialy XIV Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. M: FGBOU VPO «RGUFKSMiT»; 2014*. 2014. s. 73–75. [Russian]

УДК 796.012.266: 793.33

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОЗНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ТЕЛА СПОРТСМЕНОВ, СПЕЦИАЛИЗИРУЮЩИХСЯ В БАЛЬНЫХ ТАНЦАХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ТРЕНИРОВОЧНЫХ НАГРУЗОК И СОРЕВНОВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Тарасова Г. К.

Резюме. *Цель* - установить изменения показателей позной устойчивости тела танцоров-бальников под влиянием тренировочных нагрузок и соревновательной деятельности.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 25 пар танцоров-бальников, из них 15 пар в возрасте 18–19 лет, тренирующихся на этапе максимальной реализации индивидуальных возможностей; и 10 пар в возрасте 14–15 лет, тренирующихся на этапе специализированной базовой подготовки.

С помощью стабилоанализатора с биологической обратной связью «Стабилан 01-2» регистрировалось взаимодействие спортсменов с опорой, в частности перемещение общего центра давления стоп на опору. Применялся стандартный (с открытыми глазами) и усложненный (с закрытыми глазами) тест Ромберга.

Результаты. В результате исследования установлено, что у спортсменов 18–19 лет показатель качества функции равновесия существенно выше, чем у представителей 14–15 лет ($p < 0,01$), что можно объяснить танцевальным стажем и приспособительными изменениями.

Анализ результатов, показанных отдельно представителями женского и мужского пола, свидетельствовал о меньшем рассеивание по фронтали у спортсменов мужского пола 18–19 лет по отношению к девушкам обозначенной возрастной группы ($p < 0,05$). Площадь эллипса при проведении испытания с закрытыми глазами также значительно отличалась у юношей от девушек независимо от танцевального стажа ($p < 0,05$).

Сравнивая показатели устойчивости девушек в танцевальных туфлях и без них, констатировали закономерность уменьшения качества баланса тела от «большего к меньшему»: от поддержания классической позы с открытыми глазами до той же позы в танцевальной обуви в испытании с закрытыми глазами.

Выводы. Установлено, что важную роль в поддержании равновесия играет зрительный анализатор, что прослеживается в результатах испытаний обеих возрастных групп. Большее влияние зрительного контроля на позную устойчивость констатировано у партнерш, чем партнеров.

Качество функции равновесия до и после соревнований у более старших танцоров не изменилось, тогда как у менее опытных снизилось почти на 2%, а сравнение изменений, которые произошли под влиянием тренировочных нагрузок и соревновательной деятельности, позволило установить наличие адаптации к соревновательным нагрузкам, что проявилось в существенном улучшении работы систем поддержки вертикальной позы во всех возрастных группах.

Ключевые слова: бальные танцы, качество функции равновесия, регуляция позы.

UDC 796.012.266: 793.33

Changes in the Indicators of Postural Stability of the Body of Athletes Specializing in Ballroom Dancing under the Influence of Training Loads and Competitive Activity

Tarasova H. K.

Abstract. *The purpose of the study* is to establish changes in the indicators of postural stability of the body of ballroom dancers under the influence of training loads and competitive activity.

Materials and methods. With the help of a force plate with biological feedback “Stabilan 01-2” the interaction of athletes with the support was registered, in particular the movement of the common center of pressure of the feet on the support. The standard (with open eyes) and complicated (with closed eyes) Romberg tests were used. The indicators were being recorded for 30 seconds at rest, as well as under the conditions of visual control before and after a typical training session, before and after competitions. The obtained data in two experimental situations were compared with initial data at rest.

In total, 25 couples were studied. Couples aged 18-19 years old were studied in the amount of 15 couples, training at the stage of maximum realization of individual capabilities, and 10 couples at the age of 14-15 years old, training at the stage of specialized basic training. All the participants actively train and regularly participate in competitions.

Results and discussion. Studies have shown that in the tests, which were carried out, there were obvious differences in posture stability associated with the influence of training and loads used in them.

The analysis of the data proved that the test results indicate the regular differences in the indicators of posture stability in accordance with the sports experience of athletes after a training session in comparison with the initial ones (in the so-called state of rest).

Athletes aged 18-19 years have a significantly higher quality indicator of balance function than people aged 14-15 years ($p < 0.01$), which in our opinion is explained by dancing experience and adaptive changes that occur in the athlete’s body, because, according to researchers, the higher the specified indicator is, the correspondingly higher the human statokinetic stability is.

A separate analysis of female and male representatives indicated less frontal scattering in male athletes aged 18-19 years old compared to girls of this age group ($p < 0.05$). The area of the ellipse when conducting the test with closed eyes also significantly differed in boys from girls, regardless of dancing experience ($p < 0.05$).

Comparing the stability indicators of girls in dancing shoes and without them, we stated a regularity of a decrease in the quality of body balance from “more to less”: from maintaining a classical posture with open eyes to the same posture in dancing shoes in a test with closed eyes.

The results of the correlation analysis between the indicators of static-dynamic body stability and the sports result of more experienced girl-partners allowed to establish the existence of a connection ($r=0.61$), which reflects the tendency according to which, with an increase in sports performance, the indicators of the oscillation amplitude of the center of body pressure on the support, its linear velocity of movement, the length of this trajectory both in the sagittal and in the frontal planes, the area of the ellipse decrease, which complements and confirms the data of other authors [6, 10].

Conclusion. Thus, according to the results of the study, it was found that the visual analyzer plays an important role in maintaining balance, which can be seen in the test results of both age groups. Moreover, the greater influence of visual control on the postural stability was stated in girl-partners than in boy-partners.

It was also found that the quality of the balance function before and after competitions in older dancers did not change, while in less experienced dancers it decreased by almost 2%, and a comparison of the changes

that occurred under the influence of training loads and competitive activity made it possible to establish the presence of adaptation to competitive loads, which manifested in a very significant improvement in the work of systems of vertical posture support in all age groups.

Keywords: ballroom dancing, quality of balance function, regulation of posture.

ORCID and contributionship:
Hanna K. Tarasova: 0000-0001-8753-9612A [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
Hanna K. Tarasova
Petro Mohyla Black Sea National University,
Department of Olympic and professional sports
10, 68 Desantnykiv St., Mykolaiv 54000, Ukraine
tel: +380933739632, e-mail: gtara1974@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