Зміст Contents

МЕДИЧНІ НАУКИ		
Огляди літератури		
Гринь В. Г. Морфофункціональна характеристика окремих органів травної системи людини	9	***Hryn V. H.*** Morphofunctional Characteristics of Individual Organs of the Human Digestive System
Karatieieva S. Yu., Slobodian O. M., Moseychuk Yu. Yu., Hauriak O. D., Goy R. S. Study of Anthropomentric and Morphometric Parameters in the Training of Athletes	16	***Каратєєва С. Ю., Слободян О. М., Мосейчук Ю. Ю., Гауряк О. Д., Гой Р. С.*** Вивчення антропометричних та морфометричних параметрів в підготовці спортсменів
Мішина М. М., Коцар О. В., Кочнєва О. В., Почерніна М. Г., Селіванов Е. В. Зміна мікробіому кишечника пацієнтів з коронавірусною інфекцією	22	***Mishina M. M., Kotsar O. V., Kochnieva O. V., Pochernina M. H., Selivanov I. V.*** Change of Intestinal Microbiome in Patients with Coronavirus Infection
Некрасова Н. О., Руденко С. Ю., Тихонова Л. В. Постінсультна афазія у контексті сучасних поглядів на нейрофізіологію мовної функції	28	***Nekrasova N. O., Rudenko S. Yu., Tykhonova L. V.*** Post-Stroke Aphasia in the Context of Modern Views on the Neurophysiology of Speech Function
Салюк О. Д., Герасимчук П. Г., Зайцев Л. О., Самойленко І. І., **Харченко А. І., Якутович О. Ю., Міончинський Д. О.** Фітопрепарати в комплексному лікуванні запальних захворювань пародонту	38	***Saliuk O. D., Gerasimchuk P. H., Zaitsev L. O., Samoilenko I. I., Kharchenko A. I., Yakutovych O. Yu., Mionchynsky D. O.*** Application of Plant-Based Preparations in a Comprehensive Treatment of Inflammatory Periodontal Diseases
Соколов Б. В., Юзько О. М. Потенційний вплив мелатоніну на розвиток міоми матки у жінок репродуктивного віку (огляд літератури)	45	***Sokolov B. V., Yuzko O. M.*** Potential Effects of Melatonin on the Development of Uterine Fibroids in Women of Reproductive Age (Review of Literature)
Tarasenko O. M., Zaborovskyi V. I. Application of Biological Glue in Orthopedics and Traumatology	51	***Тарасенко О. М., Заборовський В. І.*** Застосування біологічних клеїв в ортопедії та травматології
Турицька Т. Г., Вінник О. О., Снісар О. С. Функціональна артралгія колінного суглобу як комплексна проблема в системі сучасної реабілітації	56	***Turitska T. G., Vinnyk A. A., Snisar O. S.*** Functional Arthralgies of Knee Joint as a Complex Problem in the Modern Rehabilitation System
Експериментальна медицина і морфологія		
Бевзо В. В. Рівень ендогенної інтоксикації щурів за умов експериментальної нефропатії та застосування відновленого глутатіону	63	***Bevzo V. V.*** Rat Endogenous Intoxication Level under Experimental Nephropathy and Reduced Glutathione Application
Белозьоров І. В., Проценко О. С., Ремньова Н. О., Чумак Л. І., Кудревич О. М. Структура захворюваності на пухлини вилочкової залози у харківському регіоні та аналіз діагностично значущих показників імунної відповіді у пацієнтів з тимомами	69	***Belozorov I. V., Protsenko O. S., Remnyova N. O., Chumak L. I., Kudrevich O. M.*** Incidence Structure of Thymus Tumors in the Kharkiv Region and Analysis of Diagnostically Significant Parameters of Immune Response in Patients with Thymomas
Ilika V. V., Garvasiuk O. V., Ilika O. V. Immunohistochemical Study of Trophoblasts Cellular Regulation Processes in Chorioamnionitis and Basal Deciduitis Combined with Iron-Deficiency Anemia in Gravidas	76	***Іліка В. В., Гарвасюк О. В., Іліка О. В.*** Імуногістохімічне дослідження процесів клітинної регуляції трофобласта при хоріоамніоніті та базальному децидуїті на тлі залізодефіцитної анемії вагітних

Козлова Ю. В., Колдунов В. В., Алексєєнко О. А., Козлова К. С., Гончаренко С. О. Вибухо-індукована нейротравма (патофізіологічні та патоморфологічні особливості)	83	***Kozlova Yu. V., Koldunov V. V., Aleksjejenko O. A., Kozlova K. S., Goncharenko S. O.*** Explosion-Induced Neurotrauma (Pathophysiological and Patomorphological Features)
Линдін М. С., Кравцова О. І., Сікора В. В., Гирявенко Н. І., Линдіна Ю. М., Романюк А. М., Зінгер Б. Б. Експресія молекул клітинної адгезії у тканині ендометрію та ендометріоїдних аденокарцином	89	***Lyndin M. S., Kravtsova O. I., Sikora V. V., Hyriavenko N. I., Lyndina Y. M., Romaniuk A. M., Singer B. B.*** Expression of Cell Adhesion Molecules in Endometrial Tissue and Endometrioid Adenocarcinomas
Литвак Ю. В. Динаміка зміни біохімічних показників у щурів під впливом глутамату натрію	95	***Litvak Yu. V.*** Dynamics of Change of Biochemical Indicators in Rats under the Influence of Sodium Glutamate
Ошурко А. П., Олійник І. Ю., Кузняк Н. Б. Особливості топографії правого каналу нижньої щелепи людини при атрофії кісткової тканини, зумовленої втратою зубів	102	***Oshurko A. P., Oliinyk I. Yu., Kuzniak N. B.*** Topographic Features of the Right Mandibular Canal in Human Bone Atrophy Caused by Tooth Loss
Панькевич В. В., Матолич У. Д., Уштан С. В., Путько З. П., Дмитришин Ю. Б. Особливості відновлення м'язів за умов експериментальної післятравматичної контрактури	110	***Pankevych V. V., Matolych U. D., Ushtan S. V., Putko Z. P., Dmytryshyn Yu. B.*** Characteristics of Muscle Recovery under Experimental Post-Traumatic Contracture
Рябенко Т. В., Кореньков О. В., Ковалюк Т. М. Морфологічні аспекти репаративної регенерації кісткової тканини в умовах впливу протипухлинної хіміотерапії	116	***Riabenko T. V., Korenkov O. V., Kovaliuk T. M.*** Morphological Aspects of Reparative Bone Tissue Regeneration under the Influence of Antitumor Chemotherapy
Степанчук А. П., Федорченко І. Л., Тарасенко Я. А., Тихонова О. О., Филенко Б. М. Гістоструктура великого чепця людини в нормі і перитоніті	127	***Stepanchuk A. P., Fedorchenko I. L., Tarasenko Ya. A., Tykhonova O. O., Filenko B. M.*** Histostructure of the Normal Human Greater Omentum and in Peritonitis
Хмара Т. В., Окрім І. І., Лека М. Ю., Кіюн І. Д., Петрюк А. Є., Візнюк В. В. Анатомічна мінливість фасціально-м'язових утворень грудної клітки у плодів людини 4-6 місяців	134	***Khmara T. V., Okrym I. I., Leka M. Yu., Kiiun I. D., Petriuk A. Ye., Vizniuk V. V.*** Anatomical Variability of Fascial-Muscle Formations of the Thorax in 4-6-Month Human Fetuses
Клінічна медицина		
Андріяка А. О. Оптимізація діагностики вторинних метаболічних порушень та лікувальної тактики у пацієнтів із анемією злоякісного новоутворення при колоректальному раку	141	***Andriiaka A. O.*** Optimization of Diagnosis of Secondary Metabolic Disorders and Treatment Tactics in Patients with Malignant Neoplasm Anemia in Colorectal Cancer
Борисенко Д. А. Результаты исследования содержания 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах пациентов с анемией злокачественного новообразования при раке мочеполовых органов	151	***Borysenko D. A.*** Study Results of the 2,3-Diphosphoglycerate Content in Erythrocytes of Patients with Malignant Neoplasm Anemia in Genitourinary Organs Cancer
Ждан В. М., Іваницький І. В., Іщейкіна Ю. А. Визначення показників мінеральної щільності кісток у пацієнтів із фіброзними змінами паренхіми печінки	158	***Zhdan V. M., Ivanytskyi I. V., Ishejkina Ju. A.*** Determination of Indicators of Mineral Bone Density in Patients with Fibrous Changes in Liver Parenchema
Заїкіна Т. С., Мінухіна Д. В., Ринчак П. І., Титова Г. Ю., Золотайкіна В. І. Вплив реперфузійної терапії на рівні ендотеліальної синтази оксиду азоту у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та цукровим діабетом 2-го типу	163	***Zaikina T. S., Minukhina D. V., Rynchak P. I., Tytova G. Yu., Zolotaikina V. I.*** Impact of Reperfusion Therapy on the Levels of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Patients with Acute Myocardial Infarction and Type 2 Diabetes Mellitus

Золотарьова Т. В. Вплив радіочастотної абляції на морфофункціональний стан серця у пацієнтів із фібриляцією передсердь та хронічною серцевою недостатністю	169	***Zolotarova T. V.*** Radiofrequency Ablation Impact on the Morpho-Functional State of the Heart in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure
Коваль С. М., Рєзнік Л. А., Старченко Т. Г., Пенькова М. Ю. Інсуліноподібний фактор росту-1 та ремоделювання лівого шлуночка серця у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням	178	***Koval S. M., Reznik L. A., Starchenko T. G., Penkova M. Yu.*** Insulin-Like Growth Factor-1 and Left Ventricle Remodeling in Patients with Hypertension with Abdominal Obesity
Колеснікова О. В., Запровальна О. Є., Потапенко А. В. Взаємозв'язок факторів ризику метаболічно асоційованих захворювань з біологічним віком	184	***Kolesnikova O. V., Zaprovalna O. E., Potapenko A. V.*** Relationship of Risk Factors for Metabolic-Associated Diseases with Biological Age
Майкут-Забродська І. М. Функціональний стан печінки у пацієнтів на стадіях прогресування хронічної мієлоїдної лейкемії	193	***Maikut-Zabrodskaya I. M.*** Functional State of Liver in Patients with Progressing Chronic Myeloid Leukemia
Макаров С. О. Характеристика когнітивної дисфункції у хворих на системний червоний вовчак	199	***Makarov S. O.*** Features of Cognitive Dysfunction in Patients with Systemic Lupus Erythematosus
Movchan O. V., Bagmut I. Yu. Impacts of Inflammatory Microenvironment on the Development of Cancer Relapse after Combined Treatment	204	***Мовчан О. В., Багмут І. Ю.*** Вплив запального мікрооточення на розвиток рецидиву раку після комбінованого лікування
Мулярчук О. В., Видиборець С. В. Результати дослідження морфологічних особливостей і серотоніндепонувальної функції тромбоцитів у донорів крові	214	***Muliarchuk O. V., Vydyborets S. V.*** Results of the Study of Morphological Features and Serotonin Accumulative Function of Platelets in Blood Donors
Пасієшвілі Л. М., Літвинова А. М., Іванченко С. В., Карая О. В., Голозубова О. В., Діденко К. А. Метаболічні складові поєднаного перебігу остеоартриту та ожиріння	220	***Pasiieshvili L. M., Litvynova A. M., Ivanchenko S. V., Karaia O. V., Holozubova O. V., Didenko K. A.*** Metabolic Components of the Combined Course of Osteoarthritis and Obesity
Потяженко М. М., Мінцер О. П., Невойт Г. В. Інструментальна імпедансометрія як складова загально-клінічного обстеження задля визначення складу тіла у хворих на неінфекційні захворювання	226	***Potiazhenko M. M., Mintser O. P., Nevoit G. V.*** Instrumental Impedance Measurement as a Component of an Objective Structured Clinical Examination to Determine Body Composition in Patients with Non-Communicable Diseases
Раца В. В., Федів О. І. Особливості фібринолітичної та протеолітичної активності плазми крові у пацієнтів з хронічним панкреатитом, поєднаним з гіпотиреозом	233	***Ratsa V. V., Fediv O. I.*** Peculiarities of Fibrinolytic and Proteolytic Activity of Blood Plasma in Patients with Chronic Pancreatitis Combined with Hypothyroidism
Рождественська А. О., Железнякова Н. М. Кластерний аналіз як метод оцінки тяжкості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з гіпертонічною хворобою	239	***Rozhdestvenska A. O., Zhelezniakova N. M.*** Cluster Analysis as a Method of Assessing the Severity of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Hypertension
Храмцов Д. М., Ворохта Ю. М., Сазонов В. Ю., Грищенко Г. В., Котов С. А. Інструменти оцінки функції верхньої кінцівки у хворих що перенесли інсульт: прогностична роль екстензії пальців кисті	247	***Khramtsov D. M., Vorokhta Yu. M., Sazonov V. Yu., Grishchenko G. V., Kotov S. A.*** Tools for Assessing the Function of the Upper Extremity in Patients with Stroke: the Prognostic Role of Finger Extension

Шкорботун Я. В., Курик О. Г. Патоморфологічні особливості мукоперіосту гачкоподібнного відросту при окремих захворюваннях верхньощелепного синусу	255	***Shkorbotun Ya. V., Kuryk O. G.*** Pathomorphological Features of the Mucoperiostasis of the Processus Uncinatus in Discrete Diseases of the Maxillary Sinus
Shuper V. O., Shuper S. V., Trefanenko I. V., Shumko G. I., Reva T. V. Investigation of the Adherence to Prescribed Treatment of the Patients with Coronary Heart Disease	263	***Шупер В. О, Шупер С. В., Трефаненко І. В., Шумко Г. І., Рева Т. В.*** Дослідження прихильності до лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця
Соціальна медицина та організація охорони здоров'я		
Безрук В. В., Веля М. І., Макарова О. В., Юрків О. І., Юрнюк С. В. Медико-соціальна складова медичного менеджменту: удосконалення моделі надання медичної допомоги дітям з інфекційно-запальними захворюваннями сечовидільної системи	270	***Bezruk V. V., Velia M. I., Makarova O. V., Yurkiv O. Y., Yurniuk S. V.*** Medical and Social Component of Medical Management: Improving the Model of Providing Medical Aid for Children with Infectious-Inflammatory Diseases of the Urinary System
Клименко І. А., Толстанов О. К. Міждисциплінарний підхід до удосконалення організації хірургічної допомоги пацієнтам з патологією щитоподібної залози	276	***Klimenko I. A., Tolstanov O. K.*** Interdisciplinary Approach to Improving the Organization of Surgical Care for Patients with Thyroid Pathology
Круть А. Г. Критерії та індикатори якості стоматологічної допомоги: стан розробки та використання	285	***Krut A. G.*** Criteria and Indicators of Dental Care Quality: State of Development and Usage
Стоматологія		
Мокрик О. Я., Путько З. П., Гичка А. М., Захарків А. М. Оптимізація місцевого знеболювання під час проведення операції радикальної гайморотомії у стоматологічних хворих	294	***Mokryk O. Ya., Put'ko Z. P., Hychka A. M., Zaharkiv A. M.*** Optimization of Local Anesthesia during Radical Maxillary Sinusotomy in Dental Patients
Помпій О. О., Керімова Т. М., Помпій Е. С. Клінічна оцінка результатів протезування пацієнтів з дефектами зубних рядів різними конструкціями мостоподібних протезів	302	***Pompii O. O., Kerimova T. M., Pompii E. S.*** Clinical Evaluation of Prosthetics Results for Patients with Dentition Defects with Various Dental Bridges Designs
Походенько-Чудакова И. О., Крат М. И. Сравнительная оценка возможности обнаружения ранних признаков суставных изменений височно-нижнечелюстного сустава при помощи конусно-лучевой компьютерной томографии и ультразвукового исследования	309	***Pohodenko-Chudakova I. O., Krat M. I.*** Comparative Assessment of the Possibility to Detect Early Signs of Joint Changes of the Temporomandibular Joint Using Cone-Beam Computed Tomography and Ultrasound Examination
Хміль О. В., Хміль Д. О., Каськова Л. Ф., Сілкова О. В., Новікова С. Ч. Мікробіоценоз та стан місцевого мукозального імунітету ротової порожнини дітей і підлітків з хворобами печінки	316	***Khmil O. V., Khmil D. O., Kaskova L. F., Silkova O. V., Novikova S. Ch.*** Microbiocenoses and the State of Local Mucosal Immunity of the Oral Cavity of Children and Adolescents with Liver Diseases
Шотт Е. В., Походенько-Чудакова И. О. Морфологические особенности строения корневых каналов премоляров и моляров верхней челюсти на основании конусно-лучевой компьютерной томографии	322	***Shott E. V., Pohodenko-Chudakova I. O.*** Morphological Features of the Structure of the Root Canals of Premolars and Molars of the Upper Jaw on the Basis of Cone-Beam Computed Tomography
Судова медицина		
Бабкіна О. П. Запобігання дефектів надання медичної допомоги в акушерстві та безпека пацієнтів	329	***Babkina O. P.*** Prevention of Defects of Medical Care in Obstetrics and Patient Safety

Сокол В. К. Прогностичні критерії судово-медичної оцінки ступеня тяжкості тілесних ушкоджень при закритих переломах кісток нижніх кінцівок	335	***Sokol V. K.*** Forecast Criteria for Forensic Medical Assessment of the Severity of Injuries in Subcutaneous Fractures of the Lower Limb Bones
Фізична терапія та ерготерапія		
Гнатюк В. В., Очередько Л. В. Теоретичне обґрунтування комплексного застосування вакуумної терапії та кінезіотерапії при хронічному рановому процесі	342	***Hnatiuk V. V., Ocheredko L. V.*** Theoretical Substantiation of the Complex Application of Vacuum Therapy and Kinesiotherapy in Chronic Wound Process
Іваніків Н. М., Грибок Н. М. Історичний розвиток, порівняння і використання заняттєво-орієнтованих моделей ерготерапії	350	***Ivanikiv N. M., Hrybok N. M.*** Historical Development, Comparing and Using Activity-Oriented Models of Occupational Therapy
Kyrychenko M. P., Shenger S. V., Goncharova A. V., Dunaeva O. V. On the Issue of Functional Vestibular Disorders and Methods of Their Correction in Foreign Students	356	***Кириченко М. П., Шенгер С. В., Гончарова А. В., Дунаєва О. В.*** До питання про функціонально-вестибулярні розлади та методи їх корекції у іноземних студентів
Шупер С. В., Шупер В. О., Трефаненко І. В., Шумко Г. І., Рева Т. В. Фізична терапія та легенева реабілітація у пацієнтів із COVID-19	362	***Shuper S. V., Shuper V. O., Trefanenko I. V., Shumko G. I., Reva T. V.*** Physical Therapy and Pulmonary Rehabilitation in Patients with COVID-19
Погляд на проблему		
Khrypunova Tetiana Relationships between the Ukrainian Public's Awareness of Psychotropic Drugs, Stigmatizing People Taking Psychotropic Drugs and Stopping Psychotropic Drug Medication without Consulting with a Doctor	370	***Хрипунова Тетяна*** Відносини між обізнаністю української громадськості про психотропні препарати, стигматизації пацієнтів, які приймають психотропні препарати, і припинення прийому психотропних препаратів без консультації з лікарем
Гуманітарні питання медицини і проблеми викладання у вищій школі		
Завгородній І. В., Меркулова Т. В., Літовченко О. Л, Лисак М. С. Проблематика використання змішаного навчання при викладанні дисципліни «Гігієна та екологія»	376	***Zavgorodnii I. V., Merkulova T. V., Litovchenko O. L., Lysak M. S.*** Problematic of Using a Blended Learning in Teaching the Discipline «Hygiene and Ecology»
Зайцева О. В., Бондаренко М. А., Рукін О. С. Інформаційно-комунікаційні компетентності викладача в сучасному медичному освітньому середовищі	382	***Zaytseva O. V., Bondarenko M. A., Rukin O. S.*** Information and Communication Competences of the Teacher in the Modern Medical Educational Medium
БІОЛОГІЧНІ НАУКИ		
Гусейнова Э.Д. Влияние голодания на мобилизацию жирных кислот из курдючного жира у баранчиков	388	***Huseynova E. J.*** Effect of Starvatıon on the Mobilization of Fatty Acids from Tail Fat from Rams
Земляний О. А., Герасимчук П. Г., Зайцев Л. О., Міончинський Д. О., Харченко О. І., Самойленко І. І., Алексєєнко В. В., Шемет С. А. Множинні ефекти хронічного низькодозового впливу кадмію на печінку, остеогенез та гемопоез тварин і людини	394	***Zemlianyi O. A., Gerasymchuk P. G., Zaitsev L. O., Mionchynsky D. O., Kharchenko O. I., Samoilenko I. I., Alekseenko V. V., Shemet S. A.*** Multiple Effects of Chronic Low-Dose Cadmium Exposure on the Liver, Osteogenesis, and Hematopoiesis in Animals and Humans
Латіна Г. О., Калиниченко Д. О. Оцінка розумової працездатності вчителів різних педагогічних категорій та фахових груп	401	***Latina H. O., Kalynychenko D. O.*** Assessment of the Mental Working Efficiency of Teachers of Different Categories and Specializations

Мархонь Н. О., Байбаков В. М., Коссе В. А., Люлько І. В., Тітов Г. І., Алексєєнко З. К., Топка Е. Г. Вплив ресвератролу на метаболічний синдром	408	***Markhon N. A., Baibakov V. M., Kosse V. A., Lyulko I. V., Titov G. I., Alekseenko Z. K., Topka E. G.*** Effect of Resveratrol on Metabolic Syndrome
Островська С. С., М'ясоїд Ю. П., Ковтуненко Р. В., Мякушко В. А., Черненко Г. П., Письменецька І. Ю., Баклунов В. В. Вплив кадмію на здоров'я дітей в пренатальний та постнатальний періоди розвитку	414	***Ostrovska S. S., Myasoid Yu. P., Kovtunenko R. V., Myakushko V. A., Chernenko G. P., Pismenetska I. Y., Baklunov V. V.*** Effect of Cadmium on Children's Health in Prenatal and Postnatal Periods of Development
Питель А. А., Коваленко С. О. Вплив проб із затримкою дихання на $PetCO_2$ та оксигенацію артеріальної крові у чоловіків	423	***Pytel A. A., Kovalenko S. O.*** Effects of Breath-Holding Tests on $PetCO_2$ and Arterial Blood Oxygenation in Men
Рустамова Т.В. Показатели возбуждения у 18-летних флегматиков	430	***Rustamova T. V.*** Excitation Indicators of 18-Year-Old Young People with Phlegmatic Type of Temperament
Філіпцова К. А., Орлик Н. А., Босенко А. І. Можливості омегаметрії в оцінці функціонального стану спортсменок, які спеціалізуються в карате	437	***Filiptsova K. A., Orlyk N. A., Bosenko A. I.*** Possibilities of Omegametry in the Assessment of the Functional Condition of Female Athletes Specializing in Karate
ФІЗИЧНЕ ВИХОВАННЯ І СПОРТ		
Медико-біологічні аспекти підготовки спортсменів		
Gunina L. M., Milashius K. M., Chernozub A. A., Danylchenko S. I., Voitenko V. L. Improving the Training of Qualified Athletes-Students by Modern Nutritiological Technologies	445	***Гуніна Л. М., Мілашюс К. М., Чернозуб А. А., Данильченко С. І., Войтенко В. Л.*** Вдосконалення підготовки кваліфікованих спортсменів-студентів за допомогою сучасних нутриціологічних технологій
Одинець Т., Коломійченко О. Ефективність застосування пілатесу як засобу фізичної терапії у жінок з дегенеративно-дистрофічними ураженнями поперекового відділу хребта	450	***Odynets T., Kolomiichenko O.*** Efficiency of Application of Pilates as a Mean of Physical Therapy in Women with Degenerative-Dystrophic Lesions of the Lumbar Spine
Романчук О. П., Гузій О. В., Магльований А. В. Порівняльна характеристика сенсомоторних реакцій висококваліфікованих спортсменів з різними типами регуляції серцевого ритму	456	***Romanchuk A. P., Guzii O. V., Maglyovanyi A. V.*** Comparative Characteristics of Sensorimotor Reactions of Highly Qualified Athletes with Different Types of Heart Rate Regulation
Теоретико-методичні аспекти фізичного виховання і спорту		
Zerf Mohammed, Abdelkader Guebli, Mohamed Hadjar Kherfane Influence of Frequency and Time Implications on Efficacy of Primary School Active Break Programs	465	***Зерф Мохаммед, Абделькадер Геблі, Мохамед Хаджар Херфане*** Вплив частоти та тривалості на ефективність програм активних перерв у початковій школі
Іванська О. В. Підвищення фізичної підготовленості студенток засобами оздоровчого плавання	473	***Ivanska O. V.*** Increase of the Physical Condition of Female Students by Means of Health Swimming
Panchenko Vadim, Olkhovyi Oleh, Oderov Artur, Klymovych Volodymyr, Rolyuk Aleksandr, Romaniv Ihor, Dovgan Oleksandra Application of Unjustified Indicators of Performance of Government Programs in the Field of Physical Culture and Sport as a Factor of Non-Certification	478	***Панченко В. Ф., Ольховий О. М., Одеров А. М., Климович В. Б., Ролюк О. В., Романів І. В., Довгань О. В.*** Застосування необґрунтованих індикаторів результативності державних цільових соціальних програм у сфері фізичної культури і спорту як чинник невиконання державних соціальних стандартів і гарантій

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.26693/jmbs06.05.009
УДК 616.3:[611.3+612.3
Гринь В. Г.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ ОРГАНІВ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ ЛЮДИНИ

Полтавський державний медичний університет, Україна

На сьогодні тенденція зростання поширеності хвороб органів травної системи є досить актуальною проблемою не тільки в Україні, але й в усьому світі. Ця проблема стосується не тільки практичних галузей охорони здоров'я, але й теоретичної медицини. Вивчення особливостей анатомічної будови та функціонального стану органів травної системи є теоретичним підґрунтям для екстраполяції різних патологічних станів на лабораторних тваринах.

Метою роботи було вивчення особливостей деяких органів травної системи людини в морфологічному аспекті шляхом бібліографічного аналізу літератури.

Матеріал та методи. Для цілей даного систематичного огляду пошук літератури (що стосується вивчення особливостей будови травної системи людини) здійснювався у всесвітній мережі «Інтернет», вітчизняних джерелах літератури, науковій та електронній бібліотеках Полтавського державного медичного університету за такими ключовими словами: «травна система», «морфологія», «шлунково-кишковий тракт», «товста кишка», «сліпа кишка», «ембріональний розвиток органів травної системи».

Результати. Травна система людини є сформованою в філогенезі спільністю подібних за будовою і функцією органів, значення яких полягає в перетравленні їжі, механічному і ферментативному її розщепленні, поглинанні продуктів розпаду у внутрішнє середовище організму і транспортуванні їх у печінку. Структура слизової оболонки шлунку добре продумана для секреції і захисту від низького pH шлункового вмісту, який регулюється соляною кислотою. Підшлункова залоза, як залоза зовнішньої секреції, продукує багато травних ферментів у неактивній формі, активація яких зазвичай відбувається в просвіті тонкої кишки. Печінка отримує більшу частину поглинутих поживних речовин через ворітну вену, а потім використовує їх для синтезу багатьох більших молекул.

Ключові слова: травна система, морфологія, шлунково-кишковий тракт, товста кишка, сліпа кишка, ембріональний розвиток органів травної системи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР кафедри анатомії людини: «Морфо-функціональне вивчення внутрішніх органів людини та лабораторних тварин в різних аспектах експериментальної медицини», № державної реєстрації 012U108258.

Вступ. На сьогодні тенденція зростання поширеності хвороб органів травної системи є досить актуальною проблемою не тільки в Україні, але й в усьому світі. Хвороби органів травлення посідають третє місце серед усіх захворювань [1]. Ця проблема стосується не тільки практичних галузей охорони здоров'я, але й теоретичної медицини.

Травна система включає шлунково-кишковий тракт і допоміжні органи. Шлунково-кишковий тракт складається з ротової порожнини, глотки, стравоходу, шлунка, тонкої й товстої кишок. Допоміжними органами є зуби, язик і залозисті органи, такі як слинні залози, печінка, жовчний міхур і підшлункова залоза [2]. Травна система забезпечує механічну обробку, власне травлення, всмоктування їжі, секрецію води, кислот, ферментів, буфера і солі, а також виведення продуктів життєдіяльності.

Вивчення особливостей анатомічної будови та функціонального стану органів травної системи є теоретичним підґрунтям для екстраполяції різних патологічних станів на лабораторних тваринах. Аналіз наукових джерел показав брак комплексних морфологічних досліджень органів травної системи людини.

Мета дослідження. Вивчення особливостей деяких органів травної системи людини в морфологічному аспекті шляхом бібліографічного аналізу літератури.

Матеріали та методи дослідження. Даний бібліографічний аналіз базується на опублікованих

рецензованих статтях, книгах, навчальних посібниках, монографіях, авторефератах дисертацій. Для цілей даного систематичного огляду пошук літератури (що стосується вивчення особливостей будови травної системи людини) здійснювався у всесвітній мережі «Інтернет», вітчизняних джерелах літератури, науковій та електронній бібліотеках Полтавського державного медичного університету за такими ключовими словами: «травна система», «морфологія», «шлунково-кишковий тракт», «товста кишка», «сліпа кишка», «ембріональний розвиток органів травної системи». Пошуковий період охоплював інтервал з 2010 по 2020 роки, але до огляду включені деякі суттєві дані більш ранніх років, так як ці літературні джерела мають вагому наукову цінність.

Використані наступні критерії залучення і виключення:

– критерії залучення: оригінальні статті, опубліковані в журналах та матеріалах конференцій, книги, навчальні посібники, монографії, автореферати дисертацій, рецензовані, мова публікації: українська, російська, англійська;
– критерії виключення: огляди, тематичні дослідження, редакційні статті, листи тощо, не рецензовані на перегляд, мова публікації: інші.

Результати дослідження та їх обговорення. Травна система (лат. *systema digestorium*) – це сформована у філогенезі система різнохарактерних за будовою та функціями органів, значення яких полягає в сприйнятті, механічній і хімічній (ферментативній) переробці та всмоктувані харчових речовин, необхідних для компенсації енергетичних і матеріальних витрат у процесі життєдіяльності організму [3].

На думку Ю.П. Костиленка, глибинною сутністю хімічної обробки харчових продуктів є необхідність розщеплення складних біологічних компонентів їжі (білків, полісахаридів, жирів, їхніх сполук, РНК і ДНК), які мають антигенні властивості [4]. При їх розщепленні вивільнюються невеликі молекули (амінокислоти, жирні кислоти, моносахариди та ін.), позбавлені антигенних властивостей, які всмоктуються через епітелій тонкої кишки до внутрішнього середовища організму. Усі інші необхідні для організму речовини (вода, мінеральні елементи, вітаміни) проникають через епітелій вільно. Крім цього, в травній системі харчові речовини розділяються на корисні (нутрієнти) і баласт. Нутрієнти розщеплюються та всмоктуються, тоді як баластні речовини виводяться з травного тракту.

У травній системі умовно виділяють два взаємопов'язані анатомо-функціональні відділи: травний тракт, або канал, і систему травних залоз.

Травний тракт можна розглядати, як ряд послідовно з'єднаних між собою порожнистих органів, які починаються порожниною рота й закінчуються задньопрохідним отвором. Починаючи з ротової порожнини, травний тракт складається з глотки, стравоходу, шлунка, тонкої та товстої кишок. Травні залози доцільно поділяти на великі та малі. Великі травні залози відрізняються від малих тим, що розташовуються за межами травного тракту, зв'язуються з ним вивідними протоками [5, 6]. Одні з них – із початковим відділом травного тракту, порожниною рота (великі слинні залози), а інші – з початковим відділом тонкої кишки, дванадцятипалою кишкою (печінка і підшлункова залоза). Найчисленнішими є малі травні залози, кількість яких не підлягає обліку. Ще вони відомі під назвою інтрамуральних, внутрішньостінкових залоз, через своє розташування в товщі слизової оболонки травного тракту. Тому залози прийнято класифікувати залежно від того, до якого відділу травного тракту вони належать. Ті з них, які закладені в слизовій оболонці порожнини рота, називаються малими слинними залозами.

Вивчаючи травний тракт, насамперед, потрібно з'ясувати загальний принцип його будови. У зв'язку з тим, що всі його відділи (органи) є порожнистими, то в цьому разі під будовою розуміють морфологічну будову їхньої стінки. Перш за все в ній виділяють три оболонки, *tunica* (внутрішню, середню і зовнішню). Перша з них обмежує порожнини і називається слизовою оболонкою *(tunica mucosa)*. Цю назву вона отримала тому, що її поверхня обернена до порожнини, покрита тонким шаром в'язкої рідини (слизу), продуктом секреторної діяльності малих травних залоз. Структурною основою слизової оболонки є шар волокнистої сполучної тканини, який відомий під назвою власної пластинки *(lamina propria)*. З боку порожнини травного тракту власна пластинка покрита шаром епітелію, що утворює бар'єр між вмістом цієї порожнини та прилеглою сполучною тканиною, яка є інтерстиціальним відділом внутрішнього середовища організму. До дериватів цього епітелію належать відповідні малі травні залози, закладені в межах власної пластинки слизової оболонки [7].

Середнє положення в стінці травного тракту займає м'язова оболонка *(tunica muscularis),* у якій пучки м'язових волокон розміщуються шарами в циркулярному, косому або поздовжньому напрямках відповідно поздовжньої осі органа. За рахунок скорочувальної функції м'язової оболонки здійснюються перистальтичні рухи шлунка, тонкої й товстої кишок, та завдяки цьому – переміщення вмісту цих органів [8, 9].

У багатьох відділах травного тракту між слизовою оболонкою і м'язовою міститься прошарок пухкої волокнистої сполучної тканини, яка сприяє зміні рельєфу слизової оболонки, що виражається в утворенні нею складок у поздовжньому,

циркулярному або перехресному напрямках. Ступінь їх вираженості прямо залежить від товщини цього підслизового прошарку *(tela submucosa)*.

Зовнішня оболонка травного тракту неоднорідна за своїм походженням, будовою і функціональним призначенням. У глотці та стравоході вона представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною з домішками жирової тканини та відома під назвою адвентиційної оболонки *(tunica adventitia)*. Органи травного тракту, які розташовані в черевній порожнині, оточені особливою тонкою серозною оболонкою *(tunica serosa)*. Оскільки в організмі людини є кілька серозних оболонок, то на відміну від інших ця оболонка називається очеревиною *(peritoneum)*.

Розглянемо коротко питання про внутрішньоутробний розвиток органів травної системи. Нерідко стверджують, що джерелом їх розвитку є ентодерма, що не зовсім правильно, бо з ентодерми розвиваються тільки епітеліальні структури (покривний, або вистеляючий епітелій травного тракту, а також травні залози). Усі інші сполучнотканинні та гладком'язові структури мають мезодермальне походження. На ранніх стадіях ембріогенезу початковою закладкою органів травної системи є первинна кишка, яка спочатку дорівнює довжині хорди. За топографічними ознаками в ній виділяють передню, головну частину (передня кишка), середню частину (середня кишка) і задню частину (задня кишка) [10, 11].

З передньої частини первинної кишки згодом формуються глотка, стравохід і шлунок. Тонка кишка (крім її дистальної частини довжиною близько 70 см) розвивається із середньої частини первинної кишки. Усі інші відділи травного тракту є результатом перетворення задньої частини передньої кишки. При цьому слід ураховувати важливі обставини, які полягають у тому, що на ранніх етапах внутрішньоутробного розвитку (кінець 4-го тижня) первинна кишка на межі між середньою і задньою її частинами зв'язана з жовтковим мішком шляхом жовтково-кишкової протоки, яка надалі входить до складу пупкового канатика. У плоду ця протока простягається від пупка до нижньої частини клубової кишки і з нею поєднується. На восьмому тижні ембріогенезу жовтково-кишкова протока зазвичай заростає. Однак у новонароджених, приблизно в 2% випадків, залишки її зберігаються та бувають виражені в різних формах і ступенях під назвою дивертикулу Меккеля клубової кишки (*diverticulum ilei*), який знаходиться на відстані 60-70 см від місця впадіння клубової кишки в товсту [11, 12].

Сама назва товстої кишки *(intestinum crassum)* вказує на одну з відмінностей цього відділу травного тракту. Однак, вона не завжди є надійною ознакою для розрізнення окремих частин товстої кишки і петель тонкої кишки, бо в деяких патологічних станах ширина останніх може дорівнювати товстій кишці або навіть переважати, що враховується в хірургічній практиці. У такому разі орієнтуються на низку інших анатомічних ознак, які типові тільки для товстої кишки [13, 14, 15].

Починаючись у правій клубовій ямці, вона подібно ободу (праворуч, зверху і зліва) оточує петлі тонкої кишки, а далі шляхом S-подібного вигину переходить у порожнину малого таза в пряму кишку, яка відкривається назовні задньопрохідним отвором. У товстій кишці виділяють три відділи: сліпу кишку *(caecum)*, ободову кишку *(colon)*, і пряму кишку *(rectum)*. Найдовшою є ободова кишка, в якій топографічно і за напрямком виділяють висхідну частину *(colon ascendens)*, поперечну частину *(colon transversum)*, низхідну частину *(colon descendens)*, і сигмоподібну кишку *(colon sigmoideum)*.

Сліпою кишкою *(caecum)* називається та частина товстої кишки, яка є її початком, розміщеним нижче впадіння в неї клубової кишки. За такого розташування вміст, який утворився після травлення в тонкій кишці, потрапляє спочатку в сліпу кишку [16]. Її характерною особливістю є наявність особливого придатка, який називається червоподібним відростком *(appendix vermiformis)* [17]. Починаючи від рівня клубово-сліпокишкового кута, без видимої ззовні межі, сліпа кишка переходить доверху у висхідний відділ ободової кишки, який, займаючи в черевній порожнині праве пристінкове положення, досягає нижньої поверхні печінки, де, утворивши верхній, або печінковий вигин, продовжується в поперечну частину ободової кишки. Ця частина ободової кишки своєю довжиною (близько 50 см) перевищує поперечний розмір надчерев'я, у зв'язку з чим він дещо провисає донизу та піднімається в ділянку лівого підребер'я вище в порівнянні з рівнем правого вигину. Провисаюча частина поперечної ободової кишки прилягає до передньої черевної стінки, з'являючись у мезогастральній ділянці на рівні пупка. У лівому підребер'ї поряд із селезінкою поперечна ободова кишка утворює лівий, або селезінковий вигин, переходячи в низхідну частину, яка, займаючи ліве пристінкове положення, опускається в ділянку лівої клубової ямки, де на рівні гребеня клубової кістки продовжується в сигмоподібну кишку. Остання двома характерними вигинами, які виправдовують її назву, вступає в порожнину малого таза, де на рівні третього крижового хребця продовжується в пряму кишку, що відкривається на промежині задньопрохідним отвором *(anus)*. Довжина всієї товстої кишки в середньому становить 150-160 см, тоді як її поперечні розміри коливаються в межах 5-8 см. Однак товщина товстої кишки, як було зазначено вище,

не є надійною відмінністю. Характерніша особливість полягає у своєрідності її форми, що залежить від наявності кількох утворів: 1) особливих трьох поздовжніх м'язових стрічок *(tenia coli)*; 2) характерних здуттів *(gaustra coli)*; 3) сальникових, або жирових підвісок *(appendices omentales)*.

М'язові стрічки шириною близько 1 см починаються в сліпій кишці біля основи червоподібного відростка, проходячи далі вздовж усієї ободової кишки на рівновіддаленій одна від одної відстані, вони з'єднуються в суцільний поздовжній м'язовий шар прямої кишки. Серед них виділяють вільну стрічку *(taenia libera)*, та дві інші, зв'язані з брижею *(taenia mesocolica)* і великим сальником *(taenia omentalis)*.

Здуття товстої кишки помітні ззовні у вигляді випинань, регулярно розміщених уздовж неї між м'язовими стрічками. Ступінь їх вираженості прямо залежить від тонусу м'язових стрічок.

Сальникові, або жирові підвіски – це вирости серозної оболонки (очеревини) довжиною близько 4 см, що містять у собі жирову тканину, кількість якої залежить від угодованості суб'єкта. Звичайно вони розташовані вздовж вільної та сальникової стрічок.

Будова стінки товстої кишки подібна до будови інших відділів травного тракту, однак має свої специфічні риси, які відповідають особливостям завершального етапу травного процесу. Загальний вигляд товстої кишки зсередини відображає її зовнішню форму за протяжністю, а саме: здуттям відповідають конформні заглиблення, відмежовані один від одного за протяжністю, які ребристо вдаються в просвіт півмісяцевими складками *(plicae semilunares coli)*, що розташовуються в три ряди. Півмісяцеві складки, які мають поперечний напрямок, перериваються по краях гладеньких ділянок слизової оболонки, які відповідають м'язовим стрічкам. У зв'язку з цим товста кишка становить собою цілий ряд послідовно розташованих секцій, які сприяють поступовому переміщенню баластних речовин у напрямку прямої кишки.

Найважливіший утвір слизової оболонки знаходиться в місці впадіння клубової кишки в товсту. Тут на межі між сліпою й клубовою кишкою утворюються дві складки – верхня і нижня, які разом формують утвір, схожий на двостулковий клапан *(valva iliocecalis)*, який виконує роль заслінки, що перешкоджає потраплянню калових мас у тонку кишку [18]. На дні сліпої кишки, там, де сходяться разом три м'язові стрічки, розташоване устя червоподібного відростка, в якому є серпоподібна складка слизової оболонки, що виконує роль заслінки [19].

Слизова оболонка товстої кишки дещо товща в порівнянні з тонкою кишкою, у зв'язку з чим її крипти (прості трубчасті залози) глибші. На відміну від тонкої кишки, слизова оболонка товстої кишки позбавлена ворсинок, тому вона має по всій довжині гладеньку поверхню. Покривний епітелій її представлений одним шаром високих (циліндричних) клітин, серед яких переважають ворсинчасті епітеліоцити, які є морфологічним свідченням усмоктувальної функції слизової оболонки товстої кишки. Однак, на одиницю площі їх припадає значно менше, ніж у тонкій кишці [20, 21]. Натомість більшу частину поверхні епітелію товстої кишки займають келихоподібні клітини, кількість яких зростає в напрямку прямої кишки. До обов'язкових клітинних компонентів належать дифузно розподілені в епітелії ендокринні клітини, кількість яких порівняно невелика.

Слизова оболонка товстої кишки містить велику кількість поодиноких лімфоїдних вузликів, однак у ній відсутні групові скупчення типу пейєрових бляшок. Винятком у цьому відношенні є слизова оболонка червоподібного відростка, де концентрація лімфоїдних вузликів значно вища в порівнянні з іншими відділами травного тракту [22, 23]. Ця особливість дозволяє вважати червоподібний відросток периферійним органом імунної системи.

М'язова оболонка товстої кишки складається з двох шарів: внутрішнього – циркулярного і зовнішнього – поздовжнього. Особливістю зовнішнього шару є те, що пучки м'язових волокон сконцентровані в три поздовжні стрічки, які були описані вище. У проміжках між ними поздовжній м'язовий шар відсутній. Донизу від сигмоподібної кишки м'язові стрічки об'єднується в суцільний м'язовий шар прямої кишки.

Пряма кишка *(rectum)*, у людини своєю назвою не виправдовує форму цього відділу травного тракту, бо насправді вона становить собою трубку, S-подібно вигнуту в передньо-задньому напрямку, що частково відповідає кривизні крижа, до якого вона прилягає. Початком її вважається перехід сигмоподібної кишки на рівні третього крижового хребця. Її довжина від цього рівня до задньопрохідного отвору коливається в межах 13-16 см, із яких близько 12 см припадають на тазовий відділ. Іншу частину складає анальний (задньопрохідний відділ). Тазовий відділ прямої кишки, розширюючись у напрямку тазової діафрагми промежини, утворює ампулу *(ampulla recti)*, ширина якої в нормі змінюється від 8 до 16 см. Але при м'язовій атонії розміри її можуть значно збільшуватися. Кінцева частина прямої кишки, яка прямує вниз і дозаду, називається задньопрохідним каналом *(canalis analis)*, який, пройшовши через тазову діафрагму, закінчується задньопрохідним отвором.

Функція товстої кишки полягає в основному у формуванні калових мас та позбавленні від них травного тракту. Цей процес відбувається шляхом вилучення надлишку рідини з кишкового вмісту,

який надходить із тонкої кишки через облямівчастий епітелій. Однак усе це стосується завершального етапу складних процесів, які охоплюють завершальні стадії травлення, суть яких полягає в частковому розщепленні рослинної клітковини. Досягається це завдяки активній діяльності гнилісних мікроорганізмів, що вилучають із умісту товстої кишки придатні поживні речовини, забезпечують життєдіяльність самих мікроорганізмів і організму хазяїна. Органом, що забезпечує умови для бактеріального травлення, є сліпа кишка. Власне гнилісні мікроорганізми, що знаходяться у великих кількостях у сліпій кишці, не шкідливі для організму хазяїна, проте вони можуть маскувати патогенні штами. Саме цим пояснюється той факт, що сліпа кишка має орган, який забезпечує місцевий імунний захист – червоподібний відросток [24, 25].

Висновки. Важливий прогрес був досягнутий в розумінні розвитку органів травної системи людини за останні два десятиліття. Травна система людини є сформованою в філогенезі спільністю подібних за будовою і функцією органів, значення яких полягає в перетравленні їжі, механічному і ферментативному її розщепленні, поглинанні продуктів розпаду у внутрішнє середовище організму і транспортуванні їх у печінку. Структура слизової оболонки шлунку добре продумана для секреції і захисту від низького pH шлункового вмісту, який регулюється соляною кислотою. Підшлункова залоза, як залоза зовнішньої секреції, продукує багато травних ферментів у неактивній формі, активація яких зазвичай відбувається в просвіті тонкої кишки. Печінка отримує більшу частину поглинутих поживних речовин через ворітну вену, а потім використовує їх для синтезу багатьох більших молекул.

Перспективою подальших досліджень є більш докладне вивчення анатомічної та гістологічної будови сліпої кишки й червоподібного відростка людини шляхом бібліографічного аналізу.

References

1. Antonyuk OP. Osoblyvosti orhanohenezu travnoyi systemy lyudyny [Features Organogenesis of the human digestive system]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2016; 1(4): 279-284. [Ukrainian]
2. Sinel'nikov RD, Sinel'nikov YaR, Sinel'nikov AYa. *Atlas anatomii cheloveka* [Atlas of human anatomy]. V 4 t. T 2. Ucheniye o vnutrennostyakh i endokrinnykh zhelezakh: uchebnoye posobiye. Izd 8-ye, pererab. M: Novaya volna; 2018: 272 s. [Russian]
3. Sydorenko PI. *Anatomiya ta fiziolohiya lyudyny* [Anatomy and human physiology]. K: Naukova dumka; 2009. 248 s. [Russian]
4. Kostilenko YuP. *Anatomiya organov pishchevaritel'noy sistemy* [Anatomy of the organs of the digestive system]. Uchebnoye posobiye dlya studentov stomatologicheskikh fakul'tetov meditsinskikh VUZov. Poltava; 2003. 122 s. [Russian]
5. Ogobuiro I, Gonzales J, Tuma F. Physiology, Gastrointestinal. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537103/
6. Cheng LK, O'Grady G, Du P, Egbuji JU, Windsor JA, Pullan AJ. Gastrointestinal system. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2010; 2(1): 65-79. PMID: 20836011. PMCID: PMC4221587. doi: 10.1002/wsbm.19
7. Boland M. Human digestion – a processing perspective. *J Sci Food Agric.* 2016; 96(7): 2275-2283. PMID: 26711173. doi: 10.1002/jsfa.7601
8. Sein OB, Zokhirov AN, Starikov VA, Dolzhenkov AA. Ustroystvo dlya registratsii peristal'tiki zheludochno-kishechnogo trakta u zhivotnykh [Device for registration of peristaltics of the gastrointestinal tract in animals]. *Vestnik Kurskoy gosudarstvennoy sel'skokhozyaystvennoy akademii.* 2014; 2: 69-72. [Russian]
9. Patel KS, Thavamani A. Physiology, Peristalsis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556137/
10. Slobodyan OM. Topohrafoanatomichni osoblyvosti dvanadtsyatypaloyi kyshky v perynatal'nomu periodi ontohenezu lyudyny [TopographicAtomatic features of the duodenal intestine in the perinatal period of man ontogenesis]. *Myr medytsyny y byolohyy.* 2012; 8(4): 144-146. [Ukrainian]
11. Kostylenko YuP, Shepit'ko VI. *Osnovni periody vnutrishn'outrobnoho rozvytku lyudyny, histohenez i zahal'ni vidomosti pro tkanyny* [The main periods of human intrauterine development, histogenesis and general information about tissues]. Poltava: Polimet; 2007. 132 s. [Ukrainian]
12. Pimenov IA. Divertikul Mekkelya: kratkiy obzor sovremennoy literatury [Mekkel's diverticulus: a brief overview of modern literature]. *Al'manakh Prostranstvo i Vremya*. 2018; 16(3-4): 4. [Russian]. doi: 10.24411/2227-9490-2018-12032
13. Horbunov NS, Mishanin MN, Zalevskiy AA, Russkikh AN, Shekhovtsova YuA, Klak NN, i dr. Retikulyarnaya stroma tolstoy kishki cheloveka [Reticular stroma of colon man]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 119(4): 74-76. [Russian]
14. Kahai P, Mandiga P, Wehrle CJ. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Large Intestine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470577/

15. Hryn VH, Kostylenko YuP, Brovarnyk YaA. Nekotorye osobennosty anatomycheskoho stroenyya tolstoy kyshky belykh krys [Some features of the anatomical structure of the colon of white rats]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny.* 2018; 4(2;147): 265-270. [Russian]. doi: 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-265-270
16. Vovk YuM, Antonyuk OP. Formuvannya ta stanovlennya hastroduodenal'noho perekhodu v embrional'nomu periodi ontohenezu [Formation of a gastroduodenal transition in the embryonic period of ontogenesis]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny.* 2018; 2(147): 253-257. [Ukrainian]. doi: 10/29254/2077-4214-2018-4-2-147-253-258
17. Ognerubov NA, Ognerubova MA. K voprosu o dline cherveobraznogo otrostka: opisaniye sluchayev [To the question of the length of the heart-shaped process: Description of cases]. *Vestnik rossiyskikh universitetov. Matematika*. 2015; 20(6): 1704-1708 [Russian]
18. Hryn VH. Osobennosti gistologicheskogo stroyeniya slepoy kishki belykh krys [Features of the histological structure of the blind intestine of white rats]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2019; 17(3): 296-302. [Russian]. doi: 10.25298/2221-8785-2019-17-3-296-302
19. Azarov VF, Putalova IN, Skripkin DA. Morfologicheskaya kharakteristika ust'ya cherveobraznogo otrostka po dannym opticheskoy i virtual'noy kolonoskopii [Morphological characteristics of the mouth of the draft-shaped process according to optical and virtual colonoscopy]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2012; 19(2): 81-82. [Russian]
20. Fedotova YeV, Nosov IB. Vozrastnyye izmeneniya slizistoy tolstoy kishki [Age changes in the mucosa of the colon]. *Klinicheskaya geront*ologiya. 2007; 13(9): 27-27. [Russian]
21. Churkova ML, Kostyukevich SV. Epiteliy slizistoy obolochki tolstoy kishki v norme i pri funktsional'nykh i vospalitel'nykh zabolevaniyakh kishechnika [Epithelium of the mucous membrane of the colon normal and in functional and inflammatory bowel diseases]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2018; 5(153): 128-132. [Russian]
22. Guseynov TS, Guseynova ST, Esedova AE, Kadiyev ASH. Morfologiya limfoidnykh uzelkov tolstoy kishki u cheloveka v ontogeneza [Morphology of lymphoid nodules of colon in man in ontogenesis]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskiye nauki.* 2015; 3(35): 5-14. [Russian]
23. Kunitsa VN, Devyatova NV, Kriventsov MA, Novosel'skaya NA, Kunitsa VV. Limfoidnyye obrazovaniya slepoy kishki krys posle oblucheniya [Blind gut lymphadenoid of rats after radiation]. Sovremennaya meditsina: aktual'nyye voprosy. 2015 [Russian]. Available from: https://cyberleninka.ru/article/n/limfoidnye-obrazovaniya-slepoy-kishki-krys-posle-oblucheniya
24. Smirnova SV, Malyk YV. Immunopatologicheskiy otvet pri ostrom appenditsite – allergologicheskiye mekhanizmy v patogeneze zabolevaniya [Immunopathological response with acute appendicitis - allergic mechanisms in the pathogenesis of the disease]. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye*. 2010; 61(1): 3-8. [Russian]
25. Kostylenko YuP, Hryn VH. Obosnovanye nepravomernosty otnesenyya cherveobraznoho otrostka k rudymentarnym orhanam [Justification of the illegality of assigning a worm-like process to rudimentary orhanm]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny.* 2011; 3(89): 6-9. [Russian]

УДК 616.3:[611.3+612.3

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА

Гринь В.Г.

Резюме. В настоящее время тенденция роста распространенности болезней органов пищеварительной системы является весьма актуальной проблемой не только в Украине, но и во всем мире. Эта проблема касается не только практических отраслей здравоохранения, но и теоретической медицины. Изучение особенностей анатомического строения и функционального состояния органов пищеварительной системы является теоретическим основанием для экстраполяции различных патологических состояний на лабораторных животных.

Целью работы было изучение особенностей некоторых органов пищеварительной системы человека в морфологическом аспекте путем библиографического анализа литературы.

Материал и методы. Для целей данного систематического обзора поиск литературы (что касается изучения особенностей строения пищеварительной системы человека) осуществлялся во всемирной сети «Интернет», отечественных источниках литературы, научной и электронной библиотеках Полтавского государственного медицинского университета по следующим ключевым словам: «пищеварительная система», «морфология», «желудочно-кишечный тракт», «толстая кишка», «слепая кишка», «эмбриональное развитие органов пищеварительной системы».

Результаты. Пищеварительная система человека является сложившейся в филогенезе общностью сходных по строению и функции органов, значение которых заключается в переваривании пищи, механическом и ферментативном ее расщеплении, поглощении продуктов распада во внутреннюю среду организма и транспортировке их в печень. Структура слизистой оболочки желудка хорошо

продумана для секреции и защиты от низкого pH желудочного содержимого, регулируется соляной кислотой. Поджелудочная железа, как железа внешней секреции, продуцирует много пищеварительных ферментов в неактивной форме, активация которых обычно происходит в просвете тонкой кишки. Печень получает большую часть поглощенных питательных веществ через воротную вену, а затем использует их для синтеза многих больших молекул.

Ключевые слова: пищеварительная система, морфология, желудочно-кишечный тракт, толстая кишка, слепая кишка, эмбриональное развитие органов пищеварительной системы.

UDC: 616.3:[611.3+612.3

Morphofunctional Characteristics of Individual Organs of the Human Digestive System

Hryn V. H.

Abstract. Today, the growing trend of the prevalence of diseases of the digestive system is a very important issue not only in Ukraine but also around the world. This problem applies not only to practical areas of health care, but also to theoretical medicine. The study of the anatomical structure and functional state of the digestive system is the theoretical basis for the extrapolation of various pathological conditions in laboratory animals. Analysis of scientific sources showed a lack of comprehensive morphological studies of the human digestive system.

The purpose of the paper was to study the features of some organs of the human digestive system in the morphological aspect by bibliographic analysis of literature.

Materials and methods. This bibliographic analysis is based on published peer-reviewed articles, books, textbooks, monographs, abstracts of dissertations. For the purposes of this systematic review, literature search (concerning the study of the structure of the human digestive system) was carried out on the Internet, domestic literature sources, scientific and electronic libraries of Poltava State Medical University by the following keywords: «digestive system», «morphology», «gastrointestinal tract», «colon», «caecum», «embryonic development of the digestive system».

Results and discussion. Digestive system (Latin «systema digestorium») is a system of organs of various structures and functions formed in phylogeny, the importance of which lies in the perception, mechanical and chemical (enzymatic) processing and absorption of nutrients needed to compensate for energy and material costs in the body.

Conclusion. Significant progress has been made in understanding the development of the human digestive system over the past two decades. The human digestive system is formed in phylogeny community of similar in structure and function of organs, the importance of which is the digestion of food, mechanical and enzymatic breakdown, absorption of breakdown products into the internal environment of the body and their transport to the liver. The structure of the gastric mucosa is well thought out for secretion and protection against low pH of gastric contents, which is regulated by hydrochloric acid. The pancreas, like the gland of external secretion, produces many digestive enzymes in an inactive form. Activation usually occurs in the lumen of the small intestine. The liver receives most of the nutrients absorbed through the portal vein and then uses them to synthesize many larger molecules.

Keywords: digestive system, morphology, gastrointestinal tract, colon, caecum, embryonic development of the digestive system.

ORCID and contributionship:

Volodymyr H. Hryn : 0000-0001-5894-4416 [A,B,C,D,E,F]

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

CORRESPONDING AUTHOR

Volodymyr H. Hryn

Poltava State Medical University,
Department of Anatomy
23, Shevchenko St., Poltava 36011, Ukraine
tel: +380(66)8126497, e-mail: vogrin034@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/jmbs06.05.016
UDC 611.9:572.512:796
Karatieieva S. Yu.[1], Slobodian O. M.[1], Moseychuk Yu. Yu.[2], Hauriak O. D.[2], Goy R. S.[1]

Study of Anthropomentric and Morphometric Parameters in the Training of Athletes

[1]Department of anatomy, clinical anatomy and operative surgery of Bukovinian State Medical University
[2]Department of physical culture and fundamentals of health of Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University

The purpose of the work was to study the patterns of development and formation of the structure of the skeletal, muscular, circulatory system under the influence of various physical activities in the dynamics, followed by the definition of correlations of the value of anthropometric and morphometric parameters in the training of athletes.

Studying of the literature data, we can conclude that modern professional sports requires loads close to maximum, and sometimes even exceeding them, the establishment of these maximum permissible loads and the study of the patterns of their development is a very urgent task.

The main problem in training athletes is adequate selection and sports affiliation. Solving the problems of selection involves the creation of a model of the athlete of this specialization, that is a certain set of characteristics that determine athletic performance. This requires anthropometric assessment, morphometric and biometric data to track physical and physiological parameters, information to assess performance and recovery in sports, modification of training regimes to prevent injuries, provide guidance on regulating the use of technologies used in professional sports, as well as to research and make recommendations for the proper collection, storage and exchange of health information.

One of important problems of modern morphology is the study of changes that occur in the body under the influence of various factors. This problem has become especially important in connection with the development of sports. High sports performance, associated with a significant load on the athlete's body, encourages scientists, doctors, coaches to search for physiological reserves of the body and search for optimal training regimes. From this point of view, the study of changes that occur in individual organs, systems and in the body as a whole, under the influence of physical activity of varying intensity and nature is relevant and of great practical importance.

Conclusion. Modern professional sports require loads that are close to the maximum, and sometimes are such or exceed them. It is the establishment of these maximum allowable loads and study the patterns of their development which is a very promising area. This will allow timely selection of athletes for a particular sport, to carry out preventive and curative measures to improve their structural and functional condition.

Keywords: athletes, anthropometry, morphometry.

Introduction. Movement, in the broadest sense of this word, is a prerequisite for the existence of any living matter. Physiologist I. M. Sechenov wrote: «All the infinite variety of external manifestations of brain activity is finally reduced to a single phenomenon – «muscle activity». The meaning of this expression is that all human thoughts are realized through movements. The muscles of the upper and lower extremities play a primary role in these movements [1].

Physical culture and sports are one of important means of diverse and harmonious development. Tissues, organs and systems are closely interconnected and form a single automatic and functional whole, determining the work of the whole organism. From this point of view, the constitutional approach in medicine, the foundations of which were laid by Hippocrates [2], is important.

The purpose of the work was to study the patterns of development and formation of the structure of the skeletal, muscular, circulatory system under the influence of various physical activities in the dynamics, followed by the definition of correlations of the value of anthropometric and morphometric parameters in the training of athletes.

Main part. At the present stage of development of sports and sports science, an example of the integration of modern sciences, which is based on the similarity of the structure of the internal functioning of objects, is the general theory of training athletes. Today, the theory of training athletes, based on the methodology of integrative approaches and the possibility of related disciplines, allows to provide such a systematization of knowledge, which is functional and has no contradictions, also allows to obtain knowledge accumulated in the theory of sports training, physiology, biochemistry, morphology, psychology, etc. [3]. The direction of management and control of training of athletes, their selection and orientation, modeling

and forecasting unite the field of knowledge that has been intensively developed in the last two decades [4, 5]. This is due to the manifestation of the general trend and objectification of the training system of athletes, the introduction of scientific and technological progress, using the capabilities of general disciplines such as cybernetics, morphometry, system approach, operation research, finding reserves to improve the training system of athletes [6-8]. In this regard, the formation of a holistic system of knowledge requires consideration of management and control, selection and orientation, modeling and forecasting, as one of the key areas in the study of the theory of training athletes [9-11].

According to Lezhneva O. V., who has studied the body structure and central hemodynamics in athletes of different sports of the adolescence and establishing relationships between hemodynamic and somatometric parameters, it was found that among athletes of different specializations and football players most of the parameters of central hemodynamics in wrestlers were the lowest. The peculiarities of the connections of the parameters of central hemodynamics with anthropometric and somatotypological indicators in young men who are engaged and not engaged in sports, as well as separately in volleyball players, athletes, wrestlers, football players of high skill level are also proved. The author establishes the features of the percentage distribution of anthropo-somatological parameters in the models of appropriate parameters of central hemodynamics in volleyball players, wrestlers, athletes and football players and proves that football players' hemodynamic parameters were determined by circumferential, longitudinal and craniometric dimensions of the body – sagittal arch of the head, width of the lower jaw, hip and thigh girth, athletes' – girth size, thickness of skin and fat folds, width of the distal epiphysis of the shoulder, football players' – body diameter, girth and craniometric dimensions.

But in order to achieve some success in sports, in addition to the study of biometric, anthropometric indicators and the stagnation of biomechanical technologies, morphometry is important for planning promising sports achievements. The task of distinguishing the variability (in a broad sense) of the shape and size of morphological objects is one of the fundamental for many biological studies [12-17]. Until recently, in studies of this kind, «parallel» existed and two different areas were developed – quantitative analytical and figurative stagnation (in a sense, «qualitative») geometric. In the first case, the task is to use a set of linear dimensions to describe the object, using various quantitative methods to obtain a dimensional component from the total variety and, consequently, to obtain a component of the form. In the simplest case, the so-called indices are calculated for this purpose, as well as the angles between the vectors passing through certain points. Similarities in form also use the Burnaby method based on regression analysis (Thorpe, 1976), principal components methods (Atchley et al., 1981) and common principal components (Flury, 1988).

So, in the field of sports, information on muscle morphology is very valuable in diagnosis or further research, after treatment or training. Ultrasound is a tool commonly used to visualize soft tissue structures in muscle diseases and the effects of physical training. The visualization allows to quantify muscle size, beam length, and pennant angle. These morphological variables are important determinants of muscle strength and tension range. Currently, image measurements are mostly performed in two-dimensional images, with the expert choosing, apparently, the appropriate orientation and location of the ultrasonic probe. Such two-dimensional methods limit morphological measurements to one plane of the image, while the parameter of interest may not be in this plane. Morphological analysis requires a 3D approach that provides off-plane measurements using a 3D scorecard. It is known that such a three-dimensional morphological image of soft tissues is provided by magnetic resonance tomography (MRT). However, MRT is expensive and not always available. Special MRT sequences, such as tensor image diffusion, are also required to visualize muscle fibers. An economical alternative to MRT is 3D ultrasound (3DUS). The 3DUS approach provides several advantages over MRT methods, for example, it imposes less restrictions on the positioning of the subject during the examination [17].

Guido Weide developed a method for performing 3D morphological ultrasound analysis of muscles. 3DUS was built from calibrated free two-dimensional ultrasonic visualization in two-dimensional mode B, which are placed in a voxel array. Ultrasound (US) quantified muscle size, beam length, and angle of excision. These morphological variables are important determinants of muscle strength and the range of stress strength. The author describes the approach to determine the volume and length of beams m. vastus lateralis and m. gastrocnemius medialis. 3DUS promotes using 3D anatomical references. This provides a rapid and cost-effective approach to quantify 3D skeletal muscle morphology, as in sports, muscle morphometry information is very valuable in diagnosis and long-term planning after treatment or exercise [18-22].

Currently, a new approach to the comparison of forms, which combines the method of transformation lattices with specific quantitative methods – «geometric morphometry» (Bookstein, 2002; Rohlf, 2002, Marcus, 2000; Pavlinov, 2000). It is a set of algebraic methods of multidimensional eigen-analysis of the

coordinates of labels, together describing the configuration of morphological objects. The basic ideas of geometric morphometry were formulated only in the early 80s of the 20th century (Kendall, 1984; Bookstein, 2002). Nowadays, a very active methodology, the mathematical apparatus of which is considered to be sufficiently developed to solve many applied problems (Bookstein, 2000, 2002), published a number of monographs, collections and review articles that give a complete picture of the theory, methods and results of geometric morphometry of applied research (Rohlf, 2002; Bookstein, 2002; Bookstein, 2000; Marcus, 2000; Dryden, Mardia, 1998; Monteiro, Reis, 1999; Costa, Cesar, 2000; Pavlinov, 2002).

Pavlinov I. Y., Mikeshina N. G., 2002, had considered the basic concepts and methods of geometric morphometry, which involved a multidimensional analysis of the coordinates of the landmark, located in accordance with certain rules on the surface of the morphological object. The purpose of this was to identify differences between morphological objects in their form. Differences between forms were measured as the distance between the corresponding points. For linear methods of multidimensional statistics, to be used to compare figures, the corresponding points were projected on the tangent plane. The Procrustean distances can be used in multidimensional analysis as well as Euclidean distances. In the second case, the figures are adapted to the standards by stretching, compressing and shifting to the complete identity of the landmark configurations. The eigenvectors of the resulting bending energy matrix are defined as a new form of variables, the main skews that give a different space to the figure with the beginning defined by the reference. The projections from the forms compared on the basic bases gave partial bases, and their covariance matrix of decomposition into eigenvectors gave relative bases similar to the main components (in particular, they are mutually orthogonal). Both partial and relative bases can be used in many multidimensional statistical analyzes as quantitative variables. The results of thin-plate spline analysis were presented graphically using a transformation grid that reflects the type, number and location of differences in the figure. The basic rules of sampling and positioning of landmarks used in metrology are considered. They make it possible to estimate the correlation between different figures, as well as between the figure and some non-figure variables (linear measurements, etc.); assess the differences between organisms in the form of morphological structure; to identify the landmarks that best match both the correlations and the differences between the forms [23, 24].

Shalaev V. A., Didenko M. N., Shalaeva T. A., compared the objectivity and efficiency of morphometric data obtained by computer morphometry, as well as measurement data performed with a screw eyepiece – micrometer MOV 1-15. As a result, there was a decrease in labor intensity, increased productivity and objectivity in morphological studies. In addition, the method significantly improves the number of studies, the speed of statistical processing and obtaining visual material, which allows you to use this method [25,26].

So, analyzing the literature of scientists, it becomes clear that highly productive athletes are extraordinary people who experience high physical and psychological stress during their professional lives. However, to date, the prognostic value and dominance of indicators of total and partial body size, morphometric and somatotypological characteristics in predicting the prospects for achieving high results in sports have not been established [27-29].

Conclusion and perspective for further research. Considering the data of the literature, we can conclude that modern professional sports require loads that are close to the maximum, and sometimes are such or exceed them. It is the establishment of these maximum allowable loads and study the patterns of their development is a very promising area. This will allow timely selection of athletes for a particular sport to carry out preventive and curative measures to improve their structural and functional condition. Also, it is planned to further study the morphometric and other characteristics of athletes in order to select for certain sports.

References

1. Zlotnicki JP, Naendrup JH, Ferrer GA, Debski RE. Basic biomechanic principles of knee instability. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2016; 9: 114-122. PMID: 27007474. PCMID: PMC4896872. doi: 10.1007/s12178-016-9329-8
2. Yang LT. Study on the adult physique with the Heath-Carter anthropometric somatotype in the Han of Xi'an, China. *Anatom Sci Int*. 2016; 91(2): 180-187. PMID: 25940679. doi: 10.1007/s12565-015-0283-0
3. Vasylev AH, Vasyleva YA, Shkurykhyn AO. *Heometrycheskaia morfometryia. Ot teoryy k praktyke* [Geometric morphometry. From theory to practice]. Monohrafyia. M; 2018; 471 p. [Russian]
4. Slavitiak OI. *Udoskonalennia trenuvalnoho protsesu sportsmeniv u bodibildenhu, shliakhom ratsionalnoho zastosuvannia vprav bazovoho ta formuiuchoho kharakteru v mezotsyklakh pidhotovky* [Improvement of the training process of athletes in bodybuilding on the basis of optimal use of basic and forming exercises in preparation mesocycles]. Abstr. PhDr. (Physical Ed&Sport.). K; 2018. 24 p. [Ukrainian]

5. Kostiuk TM. Mahnitno-rezonansna tomohorafiia v diahnostytsi miazovo - suhlobovoi dysfunktsii skronevo-nyzhnoshchelepnoho suhloba [Magnetic resonance imagination in the diagnosis of muscle-articular dysfunction of the temporal-mandibular joint]. *Ort Stomatol.* 2020; 1: 108-11. [Ukrainian]
6. Vovk YuM, Vovk OYu. *Indyvidualni anatomichna minlyvist ta yikh kliniko-morfolohichne znachennia* [Individual anatomical variability and its clinical and morphological value]. Kharkiv; 2019. 188 s. [Ukrainian]
7. Stsislovskyi SV, Yedynak HA, Vasylyniuk VI. *Orhanizatsiia ta metodyka rozvyvalnykh zaniat z fizychnoi kultury dlia starshoklasnykiv* [Organization and methodology of developing exercises on physical culture for senior pupils]. Navch posibnyk. Kamianets-Podilskyi: Ruta; 2017. 140 s. [Ukrainian]
8. Televiak AT, Veresiuk TO, Selskyi PR. Porivnialnyi analiz strukturnykh porushen miaziv zadnikh kintsivok ta zmin biokhimichnykh pokaznykiv syrovatky krovi shchuriv pry hostrii ishemii [Comparative analysis of structural violations of the muscles of the hind limbs and changes in biochemical parameters of blood serum in rats in acute ischemia]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2018; 3: 114-120. [Ukrainian]. doi: 10.11603/2415-8798.2018.3.9247
9. Erkomaishvyly YV, Tryfonova NN. *Sportyvnaia metrolohyia* [Sports metrology]. Ucheb posob. Ekaterynburg; 2016. 112 s. [Russian]
10. Tiazhelov AA, Karpynskyi MYu, Karpynskaia ED, Honcharova LD, Klymovytskyi RV, Fyshchenko VA. Kliniko-biomekhanicheskoe obosnovanie i postroenie modeli raboty myshts, obespechivaiushchikh gorizontalnoe ravnovesie taza [Clinical and biomechanical substantiation and construction model of muscles providing horizontal pelvic equilibrium]. *Travma*. 2017;18(5): 13-19. [Russian]. doi: 10.22141/1608-1706.5.18.2017.114115.
11. Bianchi M, Renzini A, Adamo S, Moresi V. Coordinated Actions of Micro with other Epigenetic Factors Regulate Skeletal Muscle Development and Adaptation. *Int J Mol Sci*. 2017 Apr 15; 18(4): 840. PMID: 28420141. PCMID: PMC5412424. doi: 10.3390/ijms18040840
12. Constantin iN, Mann G. Sports Medicine. *Harefuah*. 2016; 155(6): 333-334.
13. Karkazis, K, Jennifer R, Tracking US. Professional Athletes: The Ethics of Biometric Technologies. *Am J Bioethics*. 2016; 17(1): 45-60. PMID: 27996918. doi: 10.1080/15265161.2016.1251633
14. Jenoure P. Sports Medicine in our four neighbour countries. *Swiss Sports Exercise Med.* 2016; 64(4): 8-12. doi: 10.34045/SSEM/2016/20
15. Gandolfi M, Geroin C, Picelli A, Smania N, Bartolo M. Assessment of balance disorders. Advances technologies in Rehabilitation of gati and Balance disorders. NY: Springer; 2016. 536 p. doi: 10.1007/978-3-319-72736-3
16. Hageman JR. Current Educationon Sports Medicine and an on going Commitment to Our Patients. *Pediatr Ann*. 2017; 46(3): 78. doi: 10.3928/19382359-20170220-01
17. Chaudhary B, Tripathy PR, Gaikwad MR. Common Trunk Arising from Ansa Cervicalis Innervating Strap Muscles along with Sternocleidomastoid: A Case Report. *J Clin Diagnost Res*. 2018; 12(4): AD01-AD02. doi: 10.7860/JCDR/2018/34415.11402
18. Kipp LE. Psychosocial aspects of youth physical activity. *Pediatr Exercise Sci.* 2017; 29(1), 35-38. PMID: 28271811. doi: 10.1123/pes.2017-0005
19. Murugan MS, Sudha R, Bhargavan R. Clinical significance ofan unusual variation: Anomalous additional belly of the sternothyroid muscle. *Sultan Qaboos Univ Med. J.* 2016; 16(4): e491-e494. PMID: 28003898. PCMID: PMC5135463. doi: 10.18295/squmj.2016.16.04.015
20. Kutseryb T, Vovkanych L, Hrynkiv M, Majevska S. Peculiarities of the somatotype of athletes with different directions of the training process. *J Physical Educ Sport*. 2017; 17(1): 431-435. doi: 10.7752/jpes.2017.01064
21. Iedynak G, Galamandjuk L, Kyselytsia O, Nakonechnyi I, Hakman J, Chopik A. Special aspects of changes in physical readiness indicators of young men with different somatotypes between 15 and 17 years of age. *J Physical Educ Sport*. 2017; 17(4): 2690-2696. doi: 10.7752/jpes.2017.04311
22. Kissane RW, Egginton S, Askew GN. Regional variation in the mechanical properties and fibre-type composition of the rat extensor digitorum longus muscle. *Exp Physiol*. 2018; 103: 111-124. 2018. PMID: 29076192. doi: 10.1113/EP086483
23. Osborne B, Cunningham JL. Legal and ethical implications of athletes' biometric data collection in professional sport. *Marquette Sports Law Rev*. 2017; 28(1): 37-84.
24. World Medicine Association declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. 2017. Available from: https://www.wma.net/ policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects
25. Storey RN, Meikle GR, Stringer MD, Woodley SJ. Proximal hamstring morphology and morphometry in men: an anatomic and MRI investigation. *Scand J Med Sci Sports*. 2016; 26(12): 1480-1489. PMID: 26681553. doi: 10.1111/sms.12625
26. Wikstrom EA, Song K, Pietrosimone BG, Blackburn JT, Padua DA. Visual utilization during postural control in anterior cruciate ligament- deficient and -reconstructed patients: systematic reviews and meta-analyses. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017; 98: 2052-2065. PMID: 28483655. doi: 10.1016/j.apmr.2017.04.010

27. Som PM, Laitman JT. Embryology, variations, and innerva innervationsof the human neck muscles. *Neurographics*. 2017; 7(3): 215-42. doi: 10.3174/ng.3170206
28. Budzhak VV. *Biometriia* [Biometry]. Navch posib. Chernivtsi: Chernivetskyi natsionalnyi universytet; 2016. 272 s. [Ukrainian]
29. Aruyn AS, Zatsyorskyi VM, Prylutskyi BY. *Morfometryia myshts* [Morphometry muscles]. Ucheb posob. M: 1988; 61 s. [Russian]

УДК 611.9:572.512:796

ВИВЧЕННЯ АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ТА МОРФОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ В ПІДГОТОВЦІ СПОРТСМЕНІВ

Каратєєва С. Ю., Слободян О. М., Мосейчук Ю. Ю., Гауряк О. Д., Гой Р. С.

Резюме. Вивчаючи дані літератури, можна зробити висновок, що сучасний професійний спорт вимагає навантажень, близьких до максимальних, а іноді і таких, що перевищують їх, встановлення цих гранічно допустимих навантажень і вивчення закономірностей їх розвитку є вельми актуальним завданням. Основна проблема в підготовці спортсменів - правильний підбір і спортивна приналежність. Рішення задач відбору передбачає створення моделі спортсмена даної спеціалізації, тобто певного набору характеристик, що визначають спортивні результати. Для цього потрібні антропометрична оцінка, морфометричні і біометричні дані для відстеження фізичних і фізіологічних параметрів, інформація для оцінки працездатності та відновлення в спорті, зміна режимів тренувань для запобігання травм, надання рекомендацій з регулювання використання технологій, що використовуються в професійному спорті, а також дослідження і рекомендації по правильному збору, зберіганню та обміну медичною інформацією.

Однією з важливих проблем сучасної морфології є вивчення змін, що відбуваються в організмі, під дією різних факторів. Ця проблема набула особливого значення в зв'язку з розвитком спорту. Високі спортивні показники, пов'язані зі значними навантаженнями на організм спортсмена, спонукають учених, лікарів, тренерів до пошуку фізіологічних резервів організму, і пошуку оптимальних режимів при тренуванні. З цієї точки зору вивчення змін, що відбуваються в окремих органах, системах і в організмі в цілому, під дією фізичних завантажень різної інтенсивності і характеру є актуальним, і має важливе практичне значення. Перспективний напрямок дозволить своєчасно проводити відбір спортсменів для занять конкретним видом спорту, проводити профілактичні та лікувальні заходи щодо поліпшення їх структурно-функціонального стану

Ключові слова: спортсмени, антропометрія, морфометрія.

УДК 611.9:572.512:796

ИЗУЧЕНИЕ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ В ПОДГОТОВКЕ СПОРТСМЕНОВ

Каратеева С. Ю., Слободян О. Н., Мосейчук Ю. Ю., Гауряк О. Д., Гой Р. С.

Резюме. Изучая данные литературы, можно сделать вывод, что современный профессиональный спорт требует нагрузок, близких к максимальным, а иногда и превышающих их, установление этих предельно допустимых нагрузок и изучение закономерностей их развития является весьма актуальной задачей. Основная проблема в подготовке спортсменов - правильный подбор и спортивная принадлежность. Решение задач отбора предполагает создание модели спортсмена данной специализации, то есть определенного набора характеристик, определяющих спортивные результаты. Для этого требуются антропометрическая оценка, морфометрические и биометрические данные для отслеживания физических и физиологических параметров, информация для оценки работоспособности и восстановления в спорте, изменение режимов тренировок для предотвращения травм, предоставление рекомендаций по регулированию использования технологий, используемых в профессиональном спорте, а также исследования и рекомендации по правильному сбору, хранению и обмену медицинской информацией.

Одной из важных проблем современной морфологии является изучение изменений, происходящих в организме, под действием различных факторов. Эта проблема приобрела особое значение в связи с развитием спорта. Высокие спортивные показатели, связанные со значительными нагрузками на организм спортсмена, побуждают ученых, врачей, тренеров к поиску физиологических резервов организма и поиска оптимальных режимов при тренировке. С этой точки зрения, изучение изменений, происходящих в отдельных органах, системах и в организме в целом, под действием физических загрузок различной интенсивности и характера является актуальным и имеет важное практическое значение. Перспективное направление позволит своевременно проводить отбор спортсменов для занятий конкретным видом спорта, проводить профилактические и лечебные мероприятия по улучшению их структурно-функционального состояния

Ключевые слова: спортсмены, антропометрия, морфометрия.

ORCID and contributionship:
Svitlana Yu. Karatieieva : 0000-0003-1836-8337 D,F
Oleksandr M. Slobodian 0000-0002-4402-8457 C
Yurii Yu. Moseychuk 0000-0002-2457-6552 A,E
Olena D. Hauriak 0000-0002-2354-7012 F
Roman S. Goy 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
Svitlana Yu. Karatieieva
Bukovinian State Medical University,
Department of anatomy, clinical anatomy and operative surgery
229/b, Ruska St. apt.35, Chernivtsi 58000, Ukraine
tel: +380662670935, e.mail Karatsveta@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/jmbs06.05.022
УДК 616.98:578.834.1COVID-19: 616.24:616.34]-008.87-078
Мішина М. М., Коцар О. В., Кочнєва О. В., Почерніна М. Г., Селіванов Е. В.

ЗМІНА МІКРОБІОМУ КИШЕЧНИКА ПАЦІЄНТІВ З КОРОНАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Харківський національний медичний університет, Україна

Метою даної роботи було проведення аналізу сучасної літератури стосовно проблем виникнення дисбіозу у хворих на COVID-19. Визначення основних механізмів системної взаємодії між кишківником та легенями та зміни мікробіоти, які відбуваються під впливом коронавірусної інфекії.

Матеріал та методи. В процесі написання роботи використовували комплексний добір методів дослідження: систематизація матеріалу, метод узагальнення, методи аналізу та синтезу. Для пошукової роботи були використанні наукові праці в області мікробіології, епідеміології та інфекційних хвороб. Розглянуті дані літератури за останні 2 роки (2019-2021 рр.). Описані результати бактеріологічних досліджень від хворих на ковідну інфекцію. Отримані дані були оброблені за допомогою інформаційно-аналітичного та статистично-аналітичного методів.

Результати та висновки. За даними літературних джерел, проаналізований комплекс зв'язків між кишечником та легенями, який називають «вісь кишківник-легені». Відомо, що між двома біотопами безпосередньо відбувається взаємодія за участю мікрофлори та її метаболітів. Дисфункція кишкового бар'єру супроводжується бактеріальною транслокацією, при якій бактерії з просвіту кишечника через систему воротної вени потрапляють до печінки. Також можливий і лімфатичний шлях бактеріальної транслокації з кишечника до легенів, що пояснює синдром поліорганної недостатності при коронавірусній інфекції. Вірус COVID-19 здатний знижувати кількість рецепторів ACE2 шлунково-кишечного тракту, що в свою чергу призводить до порушення дисбалансу кишківника. Водночас інфекційний процес в легенях сприяє зростанню бактерій родини *Enterobacteriacae* в кишківнику, що також призводить до дисбіотичних розладів. Застосування пробіотиків є ефективним засобом в комплексному лікуванні даної інфекції, що полегшує загальний стан хворих на ковідну інфекцію. В процесі лікування важливим є не тільки елімінація вірусу з організму, але й відновлення нормальної мікробіоти кишечника після перенесеної інфекції. Використання пробіотичних препаратів для лікування пацієнтів з коронавірусною інфекцією можуть істотно знизити ризик розвитку дисбактеріозу.

Перспективним напрямком є розробка нових схем лікування дисбіотичних станів з використанням пробіотиків, еубіотиків, сінбіотиків та постбіотиків для можливості запобігання важких ускладнень при ковідній інфекції.

Ключові слова: коронавірусна інфекція, мікробіота кишечника, мікробіота легенів, дисбіотичні порушення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри: «Експериментальне обґрунтування застосування комплексу протимікробних засобів на підставі визначення особливостей мікробіологічних властивостей збудників гнійно-запальних захворювань» № держ. реєстрації 0120U102569.

Вступ. Організм людини та мікроорганізми, які його інфікують, складають єдину екологічну систему. Одним із проявів можливих порушень цієї системи є мікроекологічні зміни в біотопах кишечника [1]. Вони виникають під впливом різних факторів таких як опромінення, стреси, переохолодження і перегрів, використання різних лікарських препаратів, а також після перенесення ковідної інфекції [2]. Згідно останніх досліджень, мікробіота кишківника може впливати на важкість перебігу, а також на реакції імунної відповіді впродовж інфекційного процесу [3]. Склад мікроорганізмів кишечника (мікробіота) у хворих на COVID, істотно відрізняється від неінфікованих. Після перенесення COVID-19 пацієнти можуть втрачати деякі «важливі» бактерії такі як *E.coli, E. faecalis, Bifidobacterium, Lactobacterium spp*, які приймають участь у регуляції імунної системи. Звісно, що дисбіоз кишечника у пацієнтів з COVID зберігається і після зникнення вірусу.

Отже, зміна нормальної мікробіоти може зіграти певну роль у тривалості ковідної інфекції, тому в процесі лікування слід звернути увагу не лише на засоби елімінацію вірусу, але й на відновлення нормальної мікробіоти кишечника після перенесеної інфекції [4].

Мета дослідження. Проаналізувати дані сучасної літератури стосовно проблем виникнення дисбіозу кишечника у хворих на COVID-19. Визначити основні механізми системної взаємодії між

мікробіотою кишечника та легенями, які відбуваються у хворих з коронавірусною інфекцією.

Матеріали та методи дослідження. В процесі написання роботи використовували комплексний добір методів дослідження: систематизація матеріалу, метод узагальнення, методи аналізу та синтезу. Для пошукової роботи були використанні наукові праці в області мікробіології, епідеміології та інфекційних хвороб. Розглянуті дані літератури за останні 2 роки (2019-2021 рр.). Описані результати бактеріологічних досліджень від хворих на COVID. Отримані дані були оброблені за допомогою інформаційно-аналітичного методу.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналізуючи дані літературних джерел було виявлено, що пацієнти з підтвердженим COVID-19 здатні активно та тривало виділяти вірус SARS-CoV-2 зі шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Слід відмітити, що серед людей, які майже не мали симптомів захворювання ШКТ, були виявлені позитивні результати ПЛР-тестів. Звертає увагу той факт, що позитивні тести ПЛР, зроблені з випорожнень, були виявлені на 6 день після початку захворювання, але ПЛР тести, взяті з ротової та носової порожнини в цих випадках були негативними [5]. Звичайно, легені є першим органом-мішенню для SARS-CoV-2 інфекції, в той же час вірус здатний цілеспрямовано вражати ентероцити кишечника з подальшим порушенням складу мікробіоти [6]. На початковому етапі інфекції вірус здатний прикріплятися до рецепторів ACE2 (ангіотензинперетворюючого ферменту II типу), що знаходяться на епітелії слизової оболонки ШКТ та вражати ентероцити [7]. У деяких хворих при цьому можуть бути прояви гострого ентериту, про що свідчить наявність анорексії, діареї, блювоти, нудоти, болі в животі та шлунково-кишкової кровотечі. Вказані симптоми визначаються в 50% випадків, навіть при відсутності респіраторних проявів. Іноді шлунково-кишкові симптоми передують ураженню дихальних шляхів і є першим проявом інфекції [8].

Такі дані свідчать про необхідність включення диференціальної діагностики гострої діареї, викликаної ковідним вірусом від інших кишкових інфекцій.

За даними літературних джерел ураження ШКТ коронавірусом SARS-CoV-2 можуть бути обумовлені наступними механізми: експресією рецепторів ACE2 на клітинах органів шлунково-кишкового тракту; індукцією запалення і порушення проникності слизової оболонки шлунково-кишкового тракту; зміною складу і функції мікробіоти кишківника, порушення взаємодії вісі «кишківник-легені» [9].

Комплекс зв'язків між кишечником і легенями, які включають мікробіоту, їх міжкомпонентні перехресні зв'язки, а також зв'язок імунної системи кишечника і легенів з локальними або системними взаємодіями, називають «вісь кишківник-легені». Останні дослідження довели, що між двома біотопами кишківника та легень безпосередньо відбувається взаємодія за участю мікрофлори та її метаболітів [10]. Також було відзначено, що резидентні вроджені лімфоїдні клітини кишечника, які беруть участь у репараційних функціях, можуть переміщатися в легені під впливом запальної реакції при пошкодженні кишкового бар'єру [11].

Кишковий бар'єр - складна багатокомпонентна система, що включає одношаровий епітелій, залозисті елементи, які продукують слиз. До структури кишкового бар'єру входять ряд компонентів і молекул, які відносяться до імунної системи (імуноглобуліни, антитіла, антимікробні пептиди та цитокіни). На сьогоднішній день відомо, що бактеріальна транслокація відбувається при важких патологічних процесах: запалення, травми, опіки, хірургічне втручання, імунодефіцитні і стресові стани [12]. Зниження ефективності кишкового бар'єру, які виникають при дисфункції або дефектах ентероцитів призводять до проникнення мікроорганізмів в лімфатичну систему та кровоток. Вважається, що дисфункція кишкового бар'єру супроводжується бактеріальною транслокацією, при якій бактерії і їх токсини з просвіту кишечника через систему воротної вени потрапляють в печінку. Однак, необхідно пам'ятати про лімфатичний шлях бактеріальної транслокації з кишечника до легенів. Легені стають первинним органом ураження, що пояснює синдром поліорганної недостатності, повязаної з дисфункцією кишкового бар'єру [13].

Сигнали, що надходять з ураженого кишечника, впливають на стромальні клітини легень та підтримують епітеліальні клітини в стані протизапальної готовності. Дослідниками було доведено кореляційний зв'язок між складом мікрофлори кишечника та наслідками ковідної інфекції, який пояснюється транслокацією бактерій та їх метаболітів або міграцією активованих імунних клітин [14]. На теперішній час немає доказів, що підтверджують прямий вплив вірусу на «вісь кишечник-легені». Однак, китайськими вченими було виявлено, що використання пробіотиків було ефективним в комплексному лікуванні COVID-19 [15].

На сьогоднішній день існують деякі етіопатогенетичні гіпотези виникнення дисбіозу кишечника у хворих на COVID. Однією з гіпотез є мікроскопічне ушкодження вірусом слизової оболонки кишечника, в результаті чого ентероцити втрачають здатність до всмоктування. Друга гіпотеза пов'язана з порушенням функції ACE2 клітин, що відіграють важливу роль в підтримці кишкового гомеостазу. При попаданні в організм вірус розпізнає клітини

ACE2, прикріплюється до них, пригнічує їх активність. При цьому експресія клітин ACE2 знижується в присутності вірусу, що в свою чергу призводить до порушення дисбалансу кишечника. Резидентна мікрофлора кишечника здатна потрапляти до легенів та викликати бактеріальну пневмонію, для лікування якої, як правило, використовують антибіотикотерапію [16]. В свою чергу застосування антибіотиків призводить до розвитку дисбактеріозу кишечника та істотного зниження стійкості до вірусної інфекції. Водночас, застосування пробіотичних препаратів сприяє підвищенню противірусного імунітету [17]. Дослідження останніх років показало, що зміни в мікробіоті легенів впливають на склад кишкової мікрофлори. Так, вірусна інфекція в легенях сприяє зростанню бактерій родини *Enterobacteriacae* в кишківнику. Напроти, бактеріальна пневмонія призводить до зниження проліферації епітеліоцитів в ШКТ. Зниження місцевого імунітету і підвищена проникність кишкового бар'єру можуть сприяти потраплянню вірусу до крові та розвитку вірусемії, що ускладнює загальний стан хворих [18].

Питанням дисбактеріозу кишечника присвячено багато оглядів в сучасній вітчизняній та зарубіжній літературі [19]. Вивчено зміни складу мікрофлори, біологічні особливості умовно-патогенних мікроорганізмів, засоби корекції дисбактеріозів при різних соматичних і інфекційних патологіях, взаємозв'язок дисбактеріозу з розвитком вторинних імунодефіцитів [20]. Відомості про взаємини симбіотичної мікрофлори кишечника і неспецифічної ланки імунітету освітлені на організменному рівні [21]. У той же час, про зв'язок дисбіотичних порушень зі змінами клітинного і гуморального природного імунітету в різних біотопах кишечника, ротової порожнини при ковідній інфекції відомостей вкрай недостатньо. Відсутні чіткі дані про патогенез дисбіотичних порушень при вірусній інфекції [22].

Таким чином, асоційований з COVID-19 дисбіоз кишечнику і легких призводить до посилення запальних реакцій і стимулює розвиток цитокінового шторму через підвищення активності ACE2-рецепторів. Існуючий у пацієнта дисбіоз кишечнику полегшує інвазію коронавірусів і підсилює запальні реакції. І навпаки, прогресія COVID-19 призводить до посилення дисбіозу і легких, і кишечника. Оздоровлення мікробіоти за допомогою пробіотичних штамів біфідо- / лактобактерій і речовин-пребіотиків, є важливим підходом для згладжування «хвилі» COVID-19 на популяційному рівні [23].

Висновки. Аналізуючи дані літературних джерел можна зробити висновки, що пацієнти з позитивним ПЛР тестом на коронавірус здатні довготривалий час виділяти вірус з шлунково-кишкового тракту, при цьому тести зроблені з ротової та носової порожнини в цих випадках були негативними. Враження ентероцитів кишечника відбувається за рахунок прикріплення вірус SARS-CoV-2 до рецепторів ACE2, що знаходяться на епітелії слизової оболонки. При важких формах впливом коронавірусної інфекції відбувається бактеріальна транслокація резидентної мікрофлори та її метаболітів з кишечника до легень або міграція активованих імунних клітин, що призводить до пневмонії та потребує використання антибіотикотерапії. В свою чергу застосування антибіотиків призводить до розвитку дисбактеріозу кишечника та істотного зниження стійкості до вірусної інфекції. Використання пробіотичних препаратів для лікування пацієнтів з коронавірусною інфекцією сприяє істотному зниженню ризику розвитку дисбіозу.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним напрямком роботи є розробка нових схем корекції дисбіотичних станів з використанням пробіотиків, еубіотиків, сінбіотиків та постбіотиків, що надасть можливості запобігти важких ускладнень на фоні коронавірусної інфекції.

References

1. Kumar M, Babaei P, Ji B, Nielsen J. Human gut microbiota and healthy aging: recent developments and future prospective. *Nutr Healthy Aging*. 2016;4:3-16. PMID: 28035338. PMCID: PMC5166512. doi: 10.3233/NHA-150002
2. Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, Wang S, Singh R, Kavanagh K. Gut microbiome and aging: physiological and mechanistic insights. *Nutr Healthy Aging.* 2018;4:267-285. PMID: 29951588. PMCID: PMC6004897. doi: 10.3233/NHA-170030
3. Ichiohe T, Pang IK, Kumamoto Y. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(13):5354-5359. PMID: 21402903. PMCID: PMC3069176. doi: 10.1073/pnas.1019378108
4. Lin L, Jiang X, Zhang Z, Huang S, Zhang Z, Fang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020;69(6):997-1001. PMID: 32241899. PMCID: PMC7316116. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013
5. Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020;69(6):1002-1009. PMID: 32213556. PMCID: PMC7133387. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320926

6. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579:265-269. PMID: 32015508. PMCID: PMC7094943. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3
7. Yang T, Chakraborty S, Saha P, Mell B, Cheng X, Yeo JY, et al. Gnotobiotic rats reveal that gut microbiota regulates colonic mRNA of Ace2, the receptor for SARS-CoV-2 Infectivity. *Hypertension.* 2020;76(1):e1-e3. PMID: 32426999. PMCID: PMC7379164. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15360
8. Zuo T, Liu Q, Zhang F, Lui GC, Tso EY, Yeoh YK, et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70:276-284. PMID: 32690600. PMCID: PMC7385744. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322294
9. Bingula R, Filaire M, Radosevic-Robin N, Bey M, Berthon JY, Bernalier-Donadille A, et al. Desired turbulence? Gut-lung axis, immunity, and lung cancer. *J Oncol*. 2017:5035371. PMID: 29075294. PMCID: PMC5623803. doi: 10.1155/2017/5035371
10. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270-273. PMID: 32015507. PMCID: PMC7095418. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
11. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology.* 2020;159(3):944-955. PMID: 32442562. PMCID: PMC7237927. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048
12. Gao QY, Chen YX, Fang JY. Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis*. 2020;21:125-126. PMID: 32096611. PMCID: PMC7162053. doi: 10.1111/1751-2980.12851
13. Fanos V, Pintus MC, Pintus R, Marcialis MA. Lung microbiota in the acute respiratory disease: from coronavirus to metabolomics. *J Pediatr Neonat Individ Med*. 2020;9(1):e090139.
14. He Y, We Q, Yao F, et al. Gut-lung axis: the microbial contributions and clinical implications. *Crit Rev Microbiol*. 2017;43:81-95. PMID: 27781554. doi: 10.1080/1040841X.2016.1176988
15. Pan A, Liu L, Wang C, Guo H, Hao X, Wang Q, et al. Association of public health interventions with the epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323(19):1915-1923. PMID: 32275295. PMCID: PMC7149375. doi: 10.1001/jama.2020.6130
16. Schuij TJ, Lankelma JM, Scicluna BP, de Sousa e Melo F, Roelofs JJ, et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut.* 2016;65(4):575-583. PMID: 26511795. PMCID: PMC4819612. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309728
17. Pranoti B, Pragya G. Probiotics: an alternative therapeutic strategy for Covid-19. *Biosci Biotech Res Asia*. 2020;17(3):499-506. doi: 10.13005/bbra/2853
18. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51:843-851. PMID: 32222988. PMCID: PMC7161803. doi: 10.1111/apt.15731
19. Litao G, Jingjing S, Yu L, Lei Z, Xiaona H, Zhijing Z. Risk Factors for Antibiotic-Associated Diarrhea in Critically Ill Patients. *Med Sci Monit*. 2018;24:5000-5007. PMID: 30020891. PMCID: PMC6067053. doi: 10.12659/MSM.911308
20. Ianiro G, Murri R, Sciumè GD, Impagnatiello M, Masucci L, Ford AC, et al. Incidence of bloodstream infections, length of hospital stay, and survival in patients with recurrent clostridioides difficile infection treated with fecal microbiota transplantation or antibiotics: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2019;171:695-702. PMID: 31683278. doi: 10.7326/M18-3635
21. Looft T, Allen HK. Collateral effects of antibiotics on mammalian gut microbiomes. *Gut Microbes*. 2012;3:463-467. PMID: 22825498. PMCID: PMC3466501. doi: 10.4161/gmic.21288
22. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;581(7809):465-469. PMID: 32235945. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x
23. Ganesh BP, Versalovic J. Luminal conversion and immunoregulation by probiotics. *Front Pharmacol*. 2015; 12:6-269. PMID: 26617521. PMCID: PMC4641912. doi: 10.3389/fphar.2015.00269

УДК 616.98:578.834.1COVID-19: 616.24:616.34]-008.87-078

ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Мишина М. М., Коцарь Е. В., Кочнева Е. В., Почернина М. Г., Селиванов Е. В.

Резюме. *Целью* данной работы было проведение анализа современной литературы по проблемам возникновения дисбиоза у больных COVID-19. Определение основных механизмов системного взаимодействия между кишечником и легкими, а также изменения микробиоты, которые происходят под влиянием коронавирусной инфекции.

Материал и методы. В процессе написания работы использовали комплексный подбор методов исследования: систематизация материала, метод обобщения, методы анализа и синтеза. Для поисковой работы были использованы научные труды в области микробиологии, эпидемиологии и инфекционных болезней. Рассмотрены данные литературы за последние 2 года (2019-2021 гг.). Описаны результаты бактериологических исследований больных с ковидной инфекцией. Полученные данные были обработаны с помощью информационно-аналитического и статистически-аналитического методов.

Результаты и выводы. По данным литературных источников, проанализирован комплекс связей между кишечником и легкими, который называют «ось кишечник-легкие». Известно, что между двумя биотопами непосредственно происходит взаимодействие с участием микрофлоры и ее метаболитов. Дисфункция кишечного барьера сопровождается бактериальной транслокацией, при которой бактерии из просвета кишечника через систему воротной вены попадают в печень. Также возможен и лимфатический путь бактериальной транслокации из кишечника в легкие, что объясняет синдром полиорганной недостаточности при коронавирусной инфекции. Вирус COVID-19 способен снижать количество рецепторов ACE2 желудочно-кишечного тракта, что в свою очередь приводит к нарушению дисбаланса кишечника. В то же время инфекционный процесс в легких способствует росту бактерий семейства *Enterobacteriacae* в кишечнике, что также приводит к дисбиотическим расстройствам. Применение пробиотиков является эффективным средством в комплексном лечении данной инфекции, что облегчает общее состояние больных. В процессе лечения важна не только элиминация вируса из организма, но и восстановление нормальной микробиоты кишечника после перенесенной инфекции. Использование пробиотических препаратов для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией могут существенно снизить риск развития дисбактериоза.

Перспективным направлением является разработка новых схем лечения дисбиотичних состояний с использованием пробиотиков, эубиотиков, синбиотикив и постбиотикив для возможности предотвращения тяжелых осложнений при ковидний инфекции.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, микробиота кишечника, микробиота легких, дисбиотические нарушения.

UDC 616.98:578.834.1COVID-19: 616.24:616.34]-008.87-078

Change of Intestinal Microbiome in Patients with Coronavirus Infection

Mishina M. M., Kotsar O. V., Kochnieva O. V., Pochernina M. H., Selivanov I. V.

Abstract. *The purpose of the study* was to analyze modern literature on the problems of dysbiosis in patients with COVID-19, to study the main mechanisms of systemic interaction between the intestine and lungs, as well as changes in the microbiota that occur under the influence of coronavirus infection.

Materials and methods. A comprehensive selection of research methods was used for the work: systematization of the material, the method of generalization, methods of analysis and synthesis. Scientific works in the field of microbiology, epidemiology and infectious diseases were studied. Literature data for the last 2 years (2019-2021) were considered. The results of bacteriological studies from patients with COVID infection were described. The data obtained were processed using information-analytical and statistical-analytical methods.

Results and discussion. As a result of this work, a complex of connections between intestine and lungs, which is called the «intestinal-lung axis», was considered. It is known that the interaction between these two biotopes occurs with the participation of microflora and its metabolites. Dysfunction of the intestinal barrier is accompanied by bacterial translocation. Bacteria from the intestinal lumen enter the liver through the portal vein system. The lymphatic pathway of bacterial translocation from the intestine to the lungs is also possible, which causes multiple organ failure syndrome in coronavirus infection. The COVID-19 virus is able to reduce the number of ACE2 receptors in the gastrointestinal tract, which leads to an imbalance in the intestines. At the same time, the infection process in the lungs promotes the growth of bacteria of the *Enterobacteriacae* family in the intestine, which also leads to dysbiotic disorders. The use of probiotics is an effective tool in the complex treatment of this infection, which facilitates the general condition of patients. In the course of treatment, it is important not only to eliminate the virus from the body, but also to restore normal intestinal microbiota after an infection.

Conclusion. Thus, the use of probiotic drugs for the treatment of patients with coronavirus infection can significantly reduce the risk of developing dysbiosis and improve the condition of patients.

A perspective direction is the development of new treatment regimens for dysbiotic conditions using probiotics, eubiotics, synbiotics and postbiotics to prevent the development of severe complications in COVID infection.

Keywords: coronavirus infection, lung microbiome, intestinal microbiome, dysbiosis.

ORCID and contributionship:
Marina M. Mishyna : 0000-0001-9348-7804 [A,F]
Olena V. Kotsar : 0000-0002-5459-4567 [B,D,F]
Olena V. Kochnieva : 0000-0002-1039-9313 [D,E]
Maria H. Pochernina : 0000-0001-8601-0178 [A,E,F]
Yevhen V. Selivanov : 0000-0003-1057-9039 [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 M. Mishyna
Kharkiv national Medical University,
Department of Microbiology
4 Nauky Avenue, Kharkiv, 61000, Ukraine
tel: +380506082117, e-mail: mishina1969mmm@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/jmbs06.05.028
УДК 616.831-005.1-06:616.89-008.434.5-07-08
Некрасова Н. О., Руденко С. Ю., Тихонова Л. В.

ПОСТІНСУЛЬТНА АФАЗІЯ У КОНТЕКСТІ СУЧАСНИХ ПОГЛЯДІВ НА НЕЙРОФІЗІОЛОГІЮ МОВНОЇ ФУНКЦІЇ

Харківський національний медичний університет, Україна

Мета. Дана робота висвітлює клінічний досвід фахівців з різних країн, клінік та неврологічних напрямків, для формування актуального погляду на нейрофізіологію мовної функції, а також особливості патології, діагностики та лікування афазії, як одного з найбільш інвалідизуючих проявів, що супроводжують ішемічний інсульт.

Результати. У зв'язку з активним використанням сучасних методів нейровізуалізації при проведенні наукових досліджень, з'явилася велика кількість нових даних про особливості роботи головного мозку в нормі і при патології. Зважаючи на суттєві недоліки, класична модель функціонування такого когнітивного домену, як мова, не просто зазнала значних змін, а була переглянута практично повністю. Тепер вона не обмежується лише рамками двох ключових ділянок – Брока і Верніке, а також не ігнорує існування підкоркових структур та зв'язків. Вся сукупність структур, що забезпечують функцію мовлення, об'єднують у поняття «мовний коннектом». До нього відносять чотири основних групи асоціативних зв'язків: лобово-скроневі, потилично-тім'яні, потилично-скроневі і міжлобові (або фронто-фронтальні). Ураження кожної з груп має певну симптоматику, яку об'єднують у декілька типових клінічних патернів. Такий підхід дозволяє клініцистам по-новому поглянути на діагностику мовних порушень, а також істотно розширити терапевтичні можливості в цій області.

Висновки. Використання діагностичних шкал та тестів, нейровізуалізаційних методів, а також біомаркерів когнітивно-афатичного зниження тепер спрямовано не тільки на пошук уражених структур кори великих півкуль, а й на інтерпретацію клінічної картини у вигляді так званих дисконнекційних синдромів, що є наслідком ураження зв'язків у білій речовині. А терапевтичні та реабілітаційні опції, що ґрунтуються на сучасних нейровізуалізаційних даних (зокрема, з використанням дифузно-зваженої магнітно-резонансної томографії), дозволяють значно покращити ефективність лікування та відновлення втрачених функцій. Проте, ця область залишається дуже перспективною для подальшого вивчення та проведення більш масштабних наукових досліджень.

Ключові слова: афазія, постінсультна афазія, ішемічний інсульт, когнітивні порушення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Клініко-інструментальні, нейропластичні та ендотеліальні зміни при судинних та травматичних захворюваннях», № держ. реєстрації 0119U002892.

Вступ. Ішемічний інсульт є найбільш інвалідизуючим станом серед усіх неврологічних розладів [1]. Афазія, як одна з безпосередніх причин інвалідизації, виникає в середньому у 21-37% пацієнтів, що перенесли ішемічний інсульт [2]. Вона не тільки обмежує комунікацію між лікарем і пацієнтом, але і є важливим фактором, що ускладнює збір анамнезу та інтерпретацію результатів неврологічного огляду. Крім того, якість життя хворих з порушеннями мови суттєво знижується, вони відчувають значні труднощі при взаємодії з соціумом, перестають будувати нові комунікативні зв'язки.

У зв'язку активним використанням сучасних методів нейровізуалізації при проведенні наукових досліджень, з'явилася велика кількість нових даних про особливості роботи головного мозку в нормі і при патології. Зокрема, класична модель функціонування такого когнітивного домену, як мова, не просто зазнала значних змін, а була переглянута практично повністю [3]. Це дозволяє клініцистам по-новому поглянути на діагностику мовних порушень, а також істотно розширити терапевтичні можливості в цій області.

Мета дослідження. Поєднання клінічного досвіду фахівців різних країн, клінік та неврологічних напрямків, для формування актуального погляду на нейрофізіологію мовної функції, а також особливості патології, діагностики та лікування афазії є сучасним та актуальним, що і зумовлює мету даної роботи.

Класична модель Брока-Верніке-Ліхтгейма-Гешвінда

Класична модель нейрофізіології мови, на якій частково базується і сучасна теорія, заснована переважно на роботах фахівців XIX століття – П. Брока, К. Верніке та Л. Лихтгейма, а згодом (друга половина XX століття) переглянута та доповнена американським неврологом Н. Гешвіндом. Класична модель певною мірою стала революційною в галузі нейронаук, так як її основною ідеєю є теорія про функціональну спеціалізацію різних областей головного мозку (що було вкрай спірним

питанням в той час). Зокрема, автори поділяли мову як когнітивний домен на дві основні сфери - розуміння (сенсорна функція) і відтворення (моторна функція) [4].

Кожній з функцій, згідно з моделлю, відповідає певна ділянка на поверхні кори великих півкуль - моторна ділянка Брока і сенсорна ділянка Верніке. Проблема полягає в тому, що досі не існує єдиного загальноприйнятого визначення того, які саме структури входять до складу цих областей. Безумовно, усереднений варіант – це задня частина нижньої лобової звивини для області Брока, і задня частина верхньої скроневої звивини для сенсорної області Верніке [5].

Завдяки доповненням Гешвінда, деякі неоднозначні аспекти оригінальних праць були істотно конкретизовані. Він припустив, що звернена усна мова спочатку обробляється слуховою корою, а потім направляється в область Верніке для забезпечення подальшого розуміння почутого. При читанні, інформація спочатку потрапляє в зорову кору, звідти перенаправляється в кору кутової звивини, а потім в область Верніке. Після цього, при необхідності формування вербальної відповіді (або при читанні вголос), інформація перенаправляється по дугоподібному пучку в область Брока, де створюється певна рухова програма, яка потім передається на первинну моторну кору (в нижні відділи прецентральної звивини), а звідти направляється до ядер черепних нервів, що забезпечує безпосередньо артикуляційний компонент мови. Зв'язок між перерахованими структурами (а головним чином між зонами Брока і Верніке) забезпечується за допомогою дугоподібного пучка (це одне з ключових нововведень, внесених Гешвіндом) [4].

Попри загальну думку наукової спільноти [6] щодо застарілості класичної моделі, вона продовжує використовуватися як у повсякденній клінічній практиці, так і в сфері медичної освіти. Водночас, класична модель має три основних, і що важливо, істотні недоліки [7]:

1. Обмеження моделі в рамках двох ключових областей – Брока і Верніке.
2. Відсутність єдиної думки про межі цих областей.
3. Ігнорування підкіркових структур і зв'язків (крім дугоподібного пучка).

Наявність цих недоліків свідчить про те, що класична модель втратила насамперед свою клінічну актуальність. Наприклад, при діагностиці та лікуванні набутих розладів мови зовсім не враховуються симптоми, що виникають при ураженні структур або зв'язків, що не входять в класичну модель (мозочок, таламус та ін.).

Безумовно, класична модель залишається основою нашого розуміння того, що таке мова у нейрофізіологічному сенсі, проте наука не стоїть на місці, і організація цієї системи, а також зв'язків всередині неї, виявилися набагато більш складними, ніж уявлялося спочатку [8].

Сучасні уявлення про нейрофізіологію мови, або мовний коннектом

Згідно з сучасними літературними даними, до так званого мовного коннектому слід відносити чотири основних групи асоціативних зв'язків: лобово-скроневі, потилично-тім'яні, потилично-скроневі і міжлобові (або фронто-фронтальні). Також певну роль відіграють променистість таламусу і корково-підкіркові петлі, що з'єднують кору великих півкуль з базальними гангліями, мозочком і стовбуром мозку [9]. Далі ми більш детально розглянемо кожен з типів.

Лобово-скроневі зв'язки містять у собі дугоподібний та гачкоподібний пучки, систему волокон крайньої капсули і нижній лобово-потиличний пучок. Зокрема, гачкоподібний пучок з'єднує орбітальну і латеральну частини кори лобової частки зі скроневим полюсом, передньою частиною кори скроневої частки, парагіпокампальною звивиною і мигдалиною. Він забезпечує семантичну обробку мовної інформації, що було певною мірою підтверджено появою семантичних розладів у пацієнтів, яким з тих чи інших причин проводили резекцію гачкоподібного пучка [10].

Другий елемент лобово-скроневої групи – це система волокон крайньої капсули (в англомовній літературі – EmC або «extreme capsule fiber system»). Вона містить в собі пучки, розташовані між острівцем (латерально) і огорожею (медіально). Цей альтернативний шлях пов'язує передньонижню частину лобової частки з корою скроневої частки, і забезпечує синтаксичну та семантичну обробку мовних даних [11].

Остання складова лобової-скроневої групи - це нижній лобово-потиличний пучок. Він пов'язує нижню і медіальну частини потиличної частки спочатку зі скроневою часткою, а потім з нижньої лобовою звивиною і ще декількома зонами кори лобової частки. Передбачається, що даний пучок також відіграє роль у семантичній обробці [12].

Потилично-тім'яні і потилично-скроневі зв'язки містять у собі середній і нижній поздовжні пучки, а також вертикальний потиличний пучок. Поздовжні пучки з'єднують кору скроневої частки (скроневе поле, верхня скронева звивина) з корою потиличної частки (вторинна зорова кора), і частково тім'яної частки (кутова звивина). За наявними даними, ці зв'язки можуть бути важливі для забезпечення розуміння мови, або семантичної обробки [13]. Вертикальний потиличний пучок, що з'єднує латеральну потилично-скроневу (веретеноподібну) звивину з нижньою і верхньою. Передбачається,

що він забезпечує вміння будувати граматично правильні конструкції, а також здатність рахувати [14].

Міжлобові (фронто-фронтальні) волокна представлені, здебільшого лобовим косим пучком, який з'єднує нижні відділи лобової частки з пре-супплементарною моторною корою. За даними авторів [15] цей пучок відіграє основну роль у забезпеченні відтворення усної мови, що частково підтверджується результатами сучасних досліджень. Крім перерахованих вище типів довгих асоціативних зв'язків, також важливу роль в обробці мови грають і більш короткі волокна, що з'єднують сусідні ділянки кори.

Афазія і її місце в спектрі когнітивних порушень

Когнітивні функції – це основа людської сутності та індивідуальності. Коректна робота цієї сфери дозволяє нам не просто існувати як живий організм, а виконувати свої перш за все людські завдання – мислити, працювати, займатися творчістю, інше. У цьому сенсі мова – це найважливіший аспект соціальної взаємодії, і різні порушення мови не просто значно знижують якість життя, а певною мірою відгороджують людину від соціуму.

За визначенням, афазія – це набуте порушення мови, викликане вогнищевим пошкодженням головного мозку [16]. Таке визначення дозволяє відмежувати афазію від вроджених порушень, рухових мовних розладів (дизартрії, дисфонії, заїкання та апраксії мови), а також психіатричної патології (мутизму, шизофазії, інше).

Ішемічний інсульт є найбільш частою причиною виникнення афазії, вона виникає в середньому у 21-37% пацієнтів, що перенесли ішемічний інсульт [2, 17]. Результати декількох незалежних досліджень показують, що має місце певний зв'язок між віком пацієнтів і наявністю у них афазії. Так, хворі з афазією, в середньому, старше і мають більший ризик її виникнення, при цьому більше двох третин ішемічних інсультів трапляється після 65 років [18].

Серед хворих, що мають один тип афазії, існує певна варіабельність у клінічній картині, уражених структурах та інших критеріях [19].

Тому, на цю мить існує два принципово різних підходи до класифікації афазії. Перший, більш традиційний, бере за основу уражені зони кори (англійською – region-wise lesion symptom mapping – RLSM), а другий, більш інноваційний - уражені зв'язки білої речовини (connectome lesion-symptom mapping – CLSM) [20]. Обидва підходи можуть застосовуватися в повсякденній клінічній практиці, проте друга, коннектом-орієнтована концепція, має кілька вагомих переваг. Зокрема, вона дозволяє знаходити логічне пояснення складним атиповим випадкам, і виділяти їх в так звані дисконнекційні синдроми. Це важливий момент через те, що в основі постінсультних афатичних порушень лежить не тільки пряме пошкодження кори в межах певного судинного басейну, але і пошкодження субкортикальних волокон білої речовини. Відповідно, дана концепція дозволяє брати до уваги не тільки безпосередньо зону інфаркту, а й віддалені ділянки, які хоч і не зазнали ішемії, проте були «відключені» за рахунок пошкодження структур білої речовини [21]. Крім того, описаний підхід також враховує певний ступінь індивідуальних біологічних особливостей кожної людини, що за останніми даними в два рази підвищує точність прогнозу відновлення мовних здібностей [3]. При цьому необхідно мати на увазі, що структури, відповідальні за когнітивні функції (в тому числі і мову) мають набагато більшу анатомо-фізіологічну варіабельність у різних індивідів, ніж структури, що забезпечують примітивні функції [3]. Це обумовлено як індивідуальною анатомо-фізіологічною варіабельністю, так і можливою наявністю якогось атипового вогнища основного захворювання (у контексті ішемічного інсульту – ішемічного вогнища), або відразу декількох вогнищ, або присутністю супутньої патології. Більш того, варіабельність проявів афазії при ішемічному інсульті в рази вище, ніж при нейродегенеративних розладах. Саме тому при комплексній діагностиці так важливо оцінювати індивідуальний патерн мовних порушень для кожного конкретного пацієнта. Існує декілька типових клінічних патернів постінсультної афазії:

1. ***Повільна (nonfluent) афазія***. За Бостонською класифікацією була відома як «афазія Брока». Основна відмінна риса даного типу - бідність і зайва простота відтворюваної мови. Характерні аграматизм і телеграфізм (замість «я пішов на футбол з сином», пацієнт може сказати «я пішов футбол син»), фонологічні (іноді семантичні) парафазії, неможливість проговорити більш-менш довгу послідовність слів, між окремими мовними конструкціями виникають тривалі паузи. Мова гіпофонічна та інтонаційно не забарвлена [22]. Можуть зберігатися часто вживані прості фрази («як справи», «котра година») і дискурсиви (слова-паразити). Характерний ТОТ-феномен («на кінчику язика»), тобто пацієнт може згадати якесь забуте слово, якщо нагадати йому перші літери. Крім того, порушені письмова мова і повторення, при цьому здатність до розуміння зберігається. Якщо попросити пацієнта виконати якусь команду, яка не вимагає вербальної комунікації, наприклад, закрити очі, то він зможе це зробити [16, 23].

Всупереч класичному переконанню, такий тип афазії виникає не тільки при ураженні задньої частини нижньої лобової звивини («ділянки

Брока»). Ті чи інші елементи можуть проявлятися при ураженні верхньої скроневої звивини, надкрайової звивини, задньої частини острівцевої частки, латеральної частини префронтальної кори, вентральної премоторної кори, пре-супплементарної моторної кори [19, 24] і звісно, структур білої речовини, а саме системи міжлобових зв'язків (лобового косого пучка), лобово-скроневих зв'язків (передньої частини дугоподібного пучка) і частково потилично-скроневих зв'язків (вертикального потиличного пучка) [15]. При цьому, якщо мова йде про ураження нервових шляхів, то найбільший ступінь дефіциту буде спостерігатися в зонах так званого «пляшкового горлечка», тобто в тих місцях, де починається або закінчується певний пучок.

2. ***Швидка (fluent) афазія***. За Бостонською класифікацією була відома як «афазія Верніке». При такій афазії первинним дефектом є порушення сприйняття окремих фонетичних елементів, тобто звуків та їх комбінацій. Це клінічно проявляється у вигляді порушення розуміння мови (як усної, так і письмової) при збереженні її швидкості. Характерний феномен «відчуження», при якому пацієнт не може пов'язати звукову оболонку слова з його змістом, при цьому кожен раз один і той же звук може сприйматися з різним ступенем варіативності і викривленості [22]. Усне мовлення відносно збережено, пацієнт говорить багато і досить швидко, проте розповідь не несе ніякого смислового навантаження («словесна окрошка»). Іноді має місце ТОТ-феномен. Присутня велика кількість парафазій, як правило, семантичних. Іноді характерний феномен ехолалії (пацієнт повторює звернені до нього питання, а не відповідає на них) [16, 23].

Швидка афазія виникає не тільки при ураженні задньої частини верхньої скроневої звивини («ділянки Верніке»), але також і більш передніх її відділів, нижньої скроневої звивини, кутовий звивини, передньо-нижнього відділу тім'яної частки, системи потилично-тім'яних і потилично-скроневих зв'язків [15, 19, 24]. При цьому ураження скроневого полюса більше співвідноситься з порушеною семантичною обробкою (тобто побудовою логіко-граматичних зв'язків), а ураження нижньої скроневої звивини - з розумінням сенсу слів. Більшість наявних на цю мить досліджень показують, що варіанти «швидкої» афазії характерні для більш літніх пацієнтів, а варіанти «повільної» афазії - для більш молодих [18].

3. ***Тотальна (глобальна) афазія***. Поєднує в собі елементи як повільної, так і швидкої афазії – втрачається здатність і до відтворення, і до розуміння, і до повторення [16, 23]. Виникає при великих інсультах з масивним ураженням лобової і скроневої часток, а також білої речовини. Часто асоційована з порушенням інших когнітивних сфер, а також геміпарезом, гемігіпестезією і геміанопсією.

4. ***Провідникова афазія***. Особливий варіант, що характеризується порушенням здатності до повторення, а розуміння і відтворення при цьому збережені. Мовлення супроводжується великою кількістю парафазій, які хворі не усвідомлюють, а отже, не намагаються виправити [16, 23]. Виникає при ураженні дугоподібного пучка, часто в області кутової та надкрайової звивин. Однак, ураження скроневої і тім'яної часток, переважно в області задньої частини надкрайової звивини, що не залучають верхню скроневу звивину, також можуть супроводжуватися провідниковою афазією [25].

5. ***Аномічна афазія***. Характеризується порушенням здатності до називання об'єктів, при збереженні швидкості мови та її розуміння. Пацієнт не може підібрати потрібне слово для того, щоб назвати той чи інший предмет, у важких випадках мова стає «порожньою», тобто у реченнях практично відсутні будь-які іменники. Аномічна афазія не має чіткої локалізації ураження [26]. У разі коркових синдромів, то аномія виникає при ураженні кутової звивини, задньої частини верхньої скроневої звивини, частково - надкрайової звивини. Однак, в структурі дисконнекційних синдромів розлади називання можуть зустрічатися при ураженні досить великої кількості структур, включаючи скронево- потиличні, скронево-тім'яні, і лобово-скроневі групи зв'язків [19].

Діагностика

Спектр діагностичних можливостей, які використовуються для визначення афазії, досить широкий. Класифікувати їх можна наступним чином:

- Шкали та тести.
- Методи нейровізуалізації.
- Методи лабораторної діагностики (біомаркери когнітивно-афатичного зниження).

Найбільш відомі на даний момент діагностичні шкали і тести:

1. Western Aphasia Batery-Revised, WAB-R (Західна батарея афазії) – комплексний тест, що дозволяє глибоко і якісно оцінити всі лінгвістичні компоненти, проте вимагає значних тимчасових витрат (понад 90 хвилин), додаткової кваліфікації та платних матеріалів у вигляді картинок і візуальних інструкцій [27].
2. Boston Diagnostic Aphasia Examination, BDAE (Бостонський тест діагностики афазії) – ще один комплексний тест для оцінки всіх лінгвістичних компонентів. Вимагає від 90 до 120 хвилин на виконання, додаткової кваліфікації, а також матеріали у вигляді картинок і візуальних інструкцій.

3. Philadelphia Naming Test, PNT (Філадельфійський тест називання) – дозволяє діагностувати розлади називання, швидкості, розуміння і повторення. Однак, не залучає сфери читання і письма. Має довгий (90 хвилин) і короткий (30 хвилин) варіанти [28].
4. Mini linguistic state examination, MLSE – новий тест (2020 рік), спрямований на раннє виявлення насамперед первинно прогресуючої афазії при нейродегенеративної патології, проте підходить і для постінсультної афазії [29].
5. Aphasia Rapid Test (Швидкий тест на афазію) і Aphasia Bedside Check (Швидке підтвердження афазії) - скринінгові тести, що дозволяють швидко (до 10 хвилин) оцінити мову пацієнта і зафіксувати наявні порушення. Ці тести сучасні (2013 і 2014 рік), високочутливі, високоспецифічні, та не вимагають додаткової кваліфікації [30].

Найбільш раціональним з точки зору часових витрат, рівня специфічності та чутливості буде використання біля ліжка хворого одного з «швидких» тестів, описаних вище, а також однієї з популярних «когнітивних» шкал, наприклад MoCA (Montreal Cognitive Assessment). Це дозволить провести комплексну оцінку когнітивних функцій хворого і виявити можливі порушення. Варто відзначити, що шкали, розроблені для діагностики афазії, є досить стійкими до змін мови, пов'язаних з віком. Тому, якщо при проведенні оцінки мови хворого за допомогою таких шкал було виявлено якесь відхилення, то воно найімовірніше пов'язане з афазією, ніж з віковими змінами мови (age related language changes, ARLC) [18].

У контексті афазії, нейровізуалізаційні методи (КТ, МРТ) грають лише допоміжну роль. Вони дозволяють виявити вогнище основного захворювання в головному мозку (наприклад, ділянку ішемії або інфаркту при ішемічному інсульті), а безпосередньо мовні порушення та їх характеристики оцінюються клінічно за допомогою перерахованих вище тестів. Однак, такий сучасний метод, як дифузійно-зважена МРТ (DWI), дозволяє оцінити стан зв'язків в підкірковій білій речовині, що є важливим елементом в діагностиці дисконнекційних синдромів [21]. DWI-МРТ враховує певний ступінь індивідуальних біологічних особливостей кожної людини, що, підвищує точність прогнозу по відновленню мовлення, і дозволяє знайти логічне пояснення атиповим клінічним випадкам. Зокрема, при використанні DWI можна оцінити розміри і товщину окремих структур білої речовини, наприклад дугоподібного пучка. У дослідженні Forkel і співавторів (2014) була виявлена наступна закономірність у хворих, що перенесли ішемічний інсульт: чим більший дугоподібний пучок в здоровій півкулі, тим краще прогноз по відновленню мовних функцій [3].

Клінічні дані, отримані за допомогою діагностичних шкал та тестів необхідно підкріплювати даними більш об'єктивних методів обстеження. Одним з перспективних напрямків у цій галузі є визначення біомаркерів когнітивно-афатичного зниження в сироватці крові, плазмі та ліквор [31]. Їх можна розділити на 3 групи:

1. Біомаркери запалення (ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-1β,СРБ).
2. Біомаркери оксидативного стресу (8-OHdG, МДА).
3. Фактори росту (BDNF, ІФР-1).

Біомаркери запалення включають в себе в першу чергу клас інтерлейкінів (ІЛ). Це ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-16 і ІЛ-1α. Вони відіграють важливу роль в імунній регуляції та формуванні запальної відповіді. У нормі концентрація цих речовин в центральній нервовій системі досить низька, проте при пошкодженні (наприклад, такому як ішемічний інсульт) вона істотно зростає. Зокрема, було відзначено, що рівні ІЛ-6 в сироватці крові, а також ІЛ-1β і ІЛ-10 в ліквор у постінсультних хворих з когнітивними порушеннями (в тому числі з афазією) істотно вище, ніж у таких без когнітивних порушень. Крім того, була виявлена певна кореляція між високими рівнями зазначених цитокінів і зниженими результатами при виконанні нейропсихологічних тестів (коротка шкала оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination, MMSE), Монреальська Когнітивна шкала (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)) [32]. В дослідженні [33] було встановлено, що високі рівні ІЛ-8 свідчать про базове когнітивне зниження (в гострому періоді), в той час, як ІЛ-12 – про подальше когнітивне зниження (в ранньому відновному періоді).

Інформативним з групи біомаркерів запалення є С-реактивний білок (СРБ). Підвищення його концентрації може впливати на когнітивні функції (в тому числі мову) шляхом реалізації двох патогенетичних механізмів. По-перше, порушується функція ендотелію, що знижує активність проліферації гладком'язових елементів в стінці судин, а це своєю чергою сприяє атерогенезу та утворення пінистих клітин. Пінисті клітини здатні викликати безпосереднє пошкодження нервової тканини, а отже, і порушення когнітивних функцій. По-друге, високі рівні СРБ активують систему комплементу, яка запускає каскад реакцій, що деструктивно впливають на речовину головного мозку [34]. В дослідженні [35]. було встановлено, що при концентрації СРБ вище 30,35 мг/л ризик виникнення когнітивних порушень істотно зростає (чутливість ~ 80,42%).

Біомаркери оксидативного стресу, а саме 8-гідроксидезоксигуанозин (8-OHdG) і малондіальдегід (MDA), також можуть бути пов'язані з когнітивно-афатичним зниженням. Причому 8-OHdG корелює з порушеннями, що з'являються в перший місяць після інсульту [36], а MDA не має такої часової залежності [37].

Наступна група біомаркерів – це фактори росту. Найбільш перспективною речовиною є нейротрофічний фактор мозку (BDNF), який залучений в процеси нейропластичності після перенесеного ішемічного інсульту. Причому концентрація речовини в крові знижується при пошкодженні нервової тканини, і саме його низькі рівні асоційовані з когнітивно-афатичним зниженням (позитивна кореляція з даними MMSE) [38]. Наступний біомаркер з цієї групи - інсуліноподібний фактор росту - 1 (ІФР-1), високі концентрації якого асоційовані з кращим відновленням втрачених функцій, і більш сприятливим прогнозом. У тому числі прогноз по відновленню мовних функцій частково залежить і від базового рівня ІФР-1 в гострому періоді ішемічного інсульту [39].

Лікування та реабілітація хворих з афазією

Відновлення мовних функцій є частиною загального процесу реабілітації постінсультних пацієнтів і проводиться в комплексі з корекцією інших порушень [22]. Можливості відновлення мовного дефекту залежать від великої кількості факторів. Це локалізація і розміри інфаркту, наявність супутньої патології, дегенеративно-атрофічних змін, стать і вік пацієнта, його преморбідний когнітивний рівень, а також різні соціальні обставини: побутові умови, підтримка родичів, доступність засобів реабілітації, інше [40].

Комплексний підхід до лікування хворих з постінсультною афазією, містить у собі кілька складових. Це логопедична терапія, когнітивно-поведінкова терапія, лікувальна фізкультура, і фармакологічна підтримка, причому для досягнення найкращого ефекту, стратегія лікування повинна охоплювати всі ці методи [22].

Мовна логопедична терапія (speech-language therapy, SLT) є золотим стандартом і невід'ємною частиною лікування афазії. Вона являє собою комплекс вправ, спрямованих на корекцію порушень, пов'язаних з різними мовними компонентами (фонологічним, семантичним, інше). Результат такої терапії визначають своєчасність, регулярність, системність, а також динамічний підбір навантажень з урахуванням зворотного зв'язку, що формується в ході занять [17]. При цьому важливо створювати максимально стимулюючі умови для спонтанного відновлення мови – як в рамках логопедичних занять, так і під час звичайної повсякденної активності [22]. Для SLT справедлива теза «чим раніше-тим краще», тобто необхідно починати інтенсивну терапію якомога раніше (в перші три місяці після інсульту), так як в подальшому ефективність реабілітаційних заходів значно знижується. У сучасних дослідженнях з використанням фМРТ було показано, що SLT допомагає не тільки відновлювати нормальну роботу нейронів, але і дозволяє будувати нові нейрональні зв'язки. Це свідчить про те, що ступінь відновлення порушених мовних функцій залежить, по-перше, від нейропластичності і нейрореактивності тканини, що оточує ядро інфаркту, тобто зони так званої «ішемічної напівтіні», і по-друге, від функціональної реорганізації ділянок, розташованих в недомінантній півкулі симетрично вогнищу інфаркту [41]. Зокрема, Forkel і співавтори. (2014) виявили наступну закономірність: чим більший за розмірами дугоподібний пучок в здоровій півкулі, тим краще прогноз по відновленню мовних функцій [3].

Медикаментозна терапія постінсультної афазії є скоріше додатковим підтримуючим елементом, ніж основним методом лікування. Найбільш перспективним в контексті збільшення реабілітаційного потенціалу, вважається вплив на нейромедіаторні системи (холінергічну, глутаматергічну, серотонінергічну) з метою стимуляції нейрональної активності в зазначених вище зонах («ішемічної напівтіні» і певних ділянках в недомінантній півкулі).У ряді досліджень показана певна ефективність інгібіторів холінестерази, антидепресантів з групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), антагоністів N-метіл-D-аспартат-рецепторів (NMDA-рецепторів). Зокрема, застосування донепезилу, інгібітора холінестерази (ІХЕ), у пацієнтів з постінсультною афазією сприяло поліпшенню відновлення спонтанного мовлення, а також показників розуміння і називання. СІЗЗС покращують мовні здібності за рахунок зменшення тривоги і депресії, а також сприяють більшій залученості пацієнта в процес реабілітації. А антагоністи NMDA рецепторів зменшують ексайтотоксичність, тобто гіперактивація глутаматних рецепторів, що має доведену ефективність у відстроченій терапії постінсультної афазії [40].

Висновки та перспективи подальших досліджень. У роботі надано актуальний погляд світової наукової спільноти на нейрофізіологію мовної функції, а також особливості патології, діагностики та лікування афазії, як одного з найбільш інвалідизуючих проявів, що супроводжують ішемічний інсульт. Ця область і надалі залишається перспективою для подальшого вивчення та проведення більш масштабних наукових досліджень.

References

1. Coleman ER, Moudgal R, Lang K, Hyacinth HI, Awosika OO, Kissela BM, et al. Early rehabilitation after stroke: A narrative review. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(12):59. PMID: 29116473. PMCID: PMC5802378. doi: 10.1007/s11883-017-0686-6
2. Safronova MN, Kovalenko AV, Mizyurkina OA, Ten SB. Faktory, vliyayushchie na vosstanovlenie rechi pri postinsultnykh afaziyakh [Factors affecting the recovery of speech during post-add-on aphasias]. *Meditsina v Kuzbasse*. 2018;(4):34-9. [Russian]
3. Forkel SJ, Catani M. Lesion mapping in acute stroke aphasia and its implications for recovery. *Neuropsychologia.* 2018;115:88-100. PMID: 29605593. PMCID: PMC6018610. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2018.03.036
4. Tremblay P, Dick AS. Broca and Wernicke are dead, or moving past the classic model of language neurobiology. *Brain Lang*. 2016;162:60-71. PMID: 27584714. doi: 10.1016/j.bandl.2016.08.004
5. Mesulam M-M, Thompson CK, Weintraub S, Rogalski EJ. The Wernicke conundrum and the anatomy of language comprehension in primary progressive aphasia. *Brain.* 2015;138(Pt8):2423-37. PMID: 26112340. PMCID: PMC4805066. doi: 10.1093/brain/awv154
6. Poeppel D, Emmorey K, Hickok G, Pylkkänen L. Towards a new neurobiology of language. *J Neurosci*. 2012;32(41):14125-31. PMID: 23055482. PMCID: PMC3495005. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3244-12.2012
7. Hagoort P. The neurobiology of language beyond single-word processing. *Science.* 2019;366(6461):55-8. PMID: 31604301. doi: 10.1126/science.aax0289
8. Forkel SJ, Thiebaut de Schotten M, Dell'Acqua F, Kalra L, Murphy DGM, Williams SCR, et al. Anatomical predictors of aphasia recovery: a tractography study of bilateral perisylvian language networks. *Brain.* 2014;137(Pt7):2027-39. PMID: 24951631. doi: 10.1093/brain/awu113
9. CORRIGENDUM to the language connectome: New Pathways, New Concepts: New Pathways, New Concepts. *Neuroscientist.* 2017;23(1):95. PMID: 32048907. doi: 10.1177/1073858416688145
10. Von Der Heide RJ, Skipper LM, Klobusicky E, Olson IR. Dissecting the uncinate fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis. *Brain.* 2013;136(Pt6):1692-707. PMID: 23649697. PMCID: PMC3673595. doi: 10.1093/brain/awt094
11. Griffiths JD, Marslen-Wilson WD, Stamatakis EA, Tyler LK. Functional organization of the neural language system: dorsal and ventral pathways are critical for syntax. *Cereb Cortex*. 2013;23(1):139-47. PMID: 22275482. PMCID: PMC3601415. doi: 10.1093/cercor/bhr386
12. Sarubbo S, De Benedictis A, Maldonado IL, Basso G, Duffau H. Frontal terminations for the inferior fronto-occipital fascicle: anatomical dissection, DTI study and functional considerations on a multi-component bundle. *Brain Struct Funct*. 2013;218(1):21-37. PMID: 22200882. doi: 10.1007/s00429-011-0372-3
13. Bouhali F, Thiebaut de Schotten M, Pinel P, Poupon C, Mangin J-F, et al. Anatomical connections of the visual word form area. *J Neurosci*. 2014;34(46):15402-14. PMID: 25392507. PMCID: PMC6608451. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4918-13.2014
14. Catani M, Mesulam MM, Jakobsen E, Malik F, Martersteck A, Wieneke C, et al. A novel frontal pathway underlies verbal fluency in primary progressive aphasia. *Brain.* 2013;136(Pt8):2619-28. PMID: 23820597. PMCID: PMC3722349. doi: 10.1093/brain/awt163
15. Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, Newman NJ, editors. *Bradley and daroff's neurology in clinical practice.* 2-volume set. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier - Health Sciences Division; 2021.
16. Saxena S, Hillis AE. An update on medications and noninvasive brain stimulation to augment language rehabilitation in post-stroke aphasia. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(11):1091-107. PMID: 28847186. doi: 10.1080/14737175.2017.1373020
17. Ellis C, Urban S. Age and aphasia: a review of presence, type, recovery and clinical outcomes. *Top Stroke Rehabil*. 2016;23(6):430-9. PMID: 26916396. doi: 10.1080/10749357.2016.1150412
18. Fridriksson J, den Ouden D-B, Hillis AE, Hickok G, Rorden C, Basilakos A, et al. Anatomy of aphasia revisited. *Brain.* 2018;141(3):848-62. PMID: 29360947. PMCID: PMC5837461. doi: 10.1093/brain/awx363
19. Yourganov G, Fridriksson J, Rorden C, Gleichgerrcht E, Bonilha L. Multivariate connectome-based symptom mapping in post-stroke patients: Networks supporting language and speech. *J Neurosci*. 2016;36(25):6668-79. PMID: 27335399. PMCID: PMC4916245. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4396-15.2016
20. Bonilha L, Nesland T, Rorden C, Fillmore P, Ratnayake RP, Fridriksson J. Mapping remote subcortical ramifications of injury after ischemic strokes. *Behav Neurol*. 2014;2014:215380. PMID: 24868120. PMCID: PMC4017848. doi: 10.1155/2014/215380
21. Kurushina OV, Barulin AE, Kurakova EA, Ansarov KhSh. Narusheniya rechi i ikh korrektsiya u patsientov posle insulta [Violations of speech and their correction in patients after stroke]. *Meditsinskiy sovet*. 2017;(5):28-32. [Russian]

22. Brust JCM. *Current diagnosis & treatment neurology*. Third edition. 3rd ed. McGraw-Hill Education/Medical; 2018.
23. Halai AD, Woollams AM, Lambon Ralph MA. Predicting the pattern and severity of chronic post-stroke language deficits from functionally-partitioned structural lesions. *NeuroImage Clin*. 2018;19:1-13. PMID: 30038893. PMCID: PMC6051318. doi: 10.1016/j.nicl.2018.03.011
24. Forkel SJ, Rogalski E, Drossinos Sancho N, D'Anna L, Luque Laguna P, Sridhar J, et al. Anatomical evidence of an indirect pathway for word repetition. *Neurology.* 2020;94(6):e594-606. PMID: 31996450. PMCID: PMC7136066. doi: 10.1212/WNL.0000000000008746
25. Yourganov G, Smith KG, Fridriksson J, Rorden C. Predicting aphasia type from brain damage measured with structural MRI. *Cortex.* 2015;73:203-15. PMID: 26465238. PMCID: PMC4689665. doi: 10.1016/j.cortex.2015.09.005
26. Kertesz A. The Western Aphasia Battery: a systematic review of research and clinical applications. *Aphasiology.* 2020;2020:1-30. doi: 10.1080/02687038.2020.1852002
27. Walker GM, Schwartz MF. Short-form Philadelphia naming test: rationale and empirical evaluation. *Am J Speech Lang Pathol*. 2012;21(2):S140-53. doi: 10.1044/1058-0360(2012/11-0089)
28. Patel N, Peterson KA, Ingram R, Storey I, Cappa SF, Catricala E, et al. The Mini Linguistic State Examination (MLSE): a brief but accurate assessment tool for classifying Primary Progressive Aphasias [Internet]. bioRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.06.02.20119974
29. Buivolova O, Vinter O, Bastiaanse R, Dragoy O. The Aphasia Rapid Test: adaptation and standardisation for Russian. *Aphasiology*. 2021;35(5):730-44. doi: 10.1080/02687038.2020.1727836
30. Zhang X, Bi X. Post-stroke cognitive impairment: A review focusing on molecular biomarkers. *J Mol Neurosci*. 2020;70(8):1244-54. PMID: 32219663. doi: 10.1007/s12031-020-01533-8
31. Kulesh A, Drobakha V, Kuklina E, Nekrasova I, Shestakov V. Cytokine response, tract-specific fractional anisotropy, and brain morphometry in post-stroke cognitive impairment. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(7):1752-9. PMID: 29610037. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.004
32. Narasimhalu K, Lee J, Leong YL, Ma L, De Silva DA, Wong MC, et al. Inflammatory markers and their association with post stroke cognitive decline. *Int J Stroke*. 2015;10(4):513-8. PMID: 23489773. doi: 10.1111/ijs.12001
33. Guo J, Su W, Fang J, Chen N, Zhou M, Zhang Y, et al. Elevated CRP at admission predicts post-stroke cognitive impairment in Han Chinese patients with intracranial arterial stenosis. *Neurol Res.* 2018;40(4):292-6. PMID: 29451096. doi: 10.1080/01616412.2018.1438224
34. Irimie C-A, Vârciu M, Irimie M, Ifteni P-I, Minea D-I. C-reactive protein and T3: New prognostic factors in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(10):2731-7. PMID: 30056003. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.047
35. Liu Z, Liu Y, Tu X, Shen H, Qiu H, Chen H, et al. High serum levels of malondialdehyde and 8-OHdG are both associated with early cognitive impairment in patients with acute ischaemic stroke. *Sci Rep*. 2017;7(1):9493. PMID: 28842715. PMCID: PMC5573400. doi: 10.1038/s41598-017-09988-3
36. Simani L, Ryan F, Hashemifard S, Hooshmandi E, Madahi M, Sahraei Z, et al. Serum coenzyme Q10 is associated with clinical neurological outcomes in acute stroke patients. *J Mol Neurosci*. 2018;66(1):53-8. PMID: 30094579. doi: 10.1007/s12031-018-1115-1
37. Hassan TM, Yarube IU. Peripheral brain-derived neurotrophic factor is reduced in stroke survivors with cognitive impairment. *Pathophysiology.* 2018;25(4):405-10. PMID: 30243460. doi: 10.1016/j.pathophys.2018.08.003
38. Ploughman M, Eskes GA, Kelly LP, Kirkland MC, Devasahayam AJ, Wallack EM, et al. Synergistic benefits of combined aerobic and cognitive training on fluid intelligence and the role of IGF-1 in chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2019;33(3):199-212. PMID: 30816066. doi: 10.1177/1545968319832605
39. Vasenina EE, Levin OS. Farmakoterapiya postinsultnoy afazii [Post-Pharmacotherapy Post-Unsult Alfa]. *Sovremennaya terapiya v psikhiatrii i nevrologii.* 2018;(2):29-37. [Russian]
40. Alferova VV, Mayorova LA, Ivanova EG, Guekht AB, Shklovskij VM. Functional neuroimaging of the brain structures associated with language in healthy individuals and patients with post-stroke aphasia. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova.* 2017;117(2):71-8. PMID: 28665373. doi: 10.17116/jnevro20171173271-78

УДК 616.831-005.1-06:616.89-008.434.5-07-08

ПОСТИНСУЛЬТНАЯ АФАЗИЯ В КОНТЕКСТЕ СОВРЕМЕННЫХ ВЗГЛЯДОВ НА НЕЙРОФИЗИОЛОГИЮ РЕЧЕВОЙ ФУНКЦИИ

Некрасова Н. А., Руденко С. Ю., Тихонова Л. В.

Резюме. *Цель.* Данная работа освещает клинический опыт специалистов из различных стран, клиник и неврологических направлений, для формирования актуального взгляда на нейрофизиологию речевой функции, а также особенности патологии, диагностики и лечения афазии, как одного из наиболее инвалидизирующих проявлений, сопровождающих ишемический инсульт.

Результаты. В связи с активным использованием современных методов нейровизуализации при проведении научных исследований, появилось большое количество новых данных об особенностях работы головного мозга в норме и при патологии. Учитывая существенные недостатки, классическая модель функционирования такого когнитивного домена, как речь, не просто претерпела значительные изменения, а была пересмотрена практически полностью. Теперь она не ограничивается лишь рамками двух ключевых участков – Брока и Вернике, а также не игнорирует существование подкорковых структур и связей. Всю совокупность структур, обеспечивающих функцию речи, объединяют в понятие «речевой коннектом». К нему относят четыре основных группы ассоциативных связей: лобно-височные, затылочно-теменные, затылочно-височные и межлобные (или фронто-фронтальные). Поражение каждой из групп проявляется определенной симптоматикой, которую объединяют в несколько типичных клинических паттернов. Такой подход позволяет клиницистам по-новому взглянуть на диагностику речевых нарушений, а также существенно расширить терапевтические возможности в этой области.

Выводы. Использование диагностических шкал и тестов, нейровизуализационных методов, а также биомаркеров когнитивно-афатического снижения теперь направлено не только на поиск пораженных структур коры больших полушарий, но и на интерпретацию клинической картины в виде так называемых дисконнекционных синдромов, которые являются следствием поражения связей в белом веществе. А терапевтические и реабилитационные опции, основанные на современных нейровизуализационных данных (в частности, с использованием диффузно-взвешенной магнитно-резонансной томографии), позволяют значительно улучшить эффективность лечения и восстановления утраченных функций. Тем не менее эта область остается очень перспективной для дальнейшего изучения и проведения более масштабных научных исследований.

Ключевые слова: афазия, постинсультная афазия, ишемический инсульт, когнитивные нарушения.

UDC 616.831-005.1-06:616.89-008.434.5-07-08

Post-Stroke Aphasia in the Context of Modern Views on the Neurophysiology of Speech Function

Nekrasova N. O., Rudenko S. Yu., Tykhonova L. V.

Abstract. *The purpose of the study* is to highlight the clinical experience of specialists from various countries, clinics and neurological specialties, in order to form an up-to-date review of the speech function neurophysiology, as well as the features of pathology, diagnosis and treatment of aphasia, as one of the most disabling symptoms accompanying ischemic stroke.

Results. The speech function does not only limit communication options between doctor and patient, but it is also an important factor that makes it difficult to collect anamnesis and interpret the results of a neurological examination. In addition, the quality of life of patients with speech disorders is significantly reduced, they experience remarkable difficulties in interacting with society, and they stop building new communication connections.

Taking into account the intensive use of modern neuroimaging methods in scientific studies, a large amount of new data has appeared about the brain functioning in normal and pathological conditions. Due to significant disadvantages, the classical model of the functioning of such a cognitive domain as speech has not just undergone significant changes, but has been almost completely revised. Now, it is not limited only by the two key regions – Broca and Wernicke, and also does not ignore the existence of subcortical structures and connections. The whole set of structures that provide the speech functioning is combined into the concept of «speech connectome». It includes four main groups of associative connections: frontotemporal, occipito-parietal, occipito-temporal and fronto-frontal. The lesion of each of the groups is manifested by certain symptoms, which are combined into several typical clinical patterns. This approach allows clinicians to take a fresh look at the diagnosis of speech disorders, as well as significantly expand therapeutic opportunities in this area. Usage of diagnostic scales and tests, neuroimaging methods, as well as biomarkers of cognitive-aphasic decline is now focused not only on finding the affected structures of the cerebral cortex, but also at interpreting the clinical picture in the form of so-called disconnection syndromes, which is the result of lesions of the neural pathways in the white matter.

Conclusion. Speech-language therapy remains the gold standard and an integral part of the treatment of aphasia, and the use of drugs is mainly focused on modulating the work of various neurotransmitter systems. But therapeutic and rehabilitation options based on modern neuroimaging data (in particular, using diffusion-weighted magnetic resonance imaging) can significantly improve the effectiveness of treatment and functional recovery. However, this area remains very promising for further study and more extensive scientific research.

Keywords: aphasia, poststroke aphasia, ischemic stroke, cognitive impairment.

ORCID and contributionship:
Nataliya O. Nekrasova : 0000-0002-0900-4441 [A, E, F]
Serhii Y. Rudenko : 0000-0002-3352-0649 [A, B, D]
Liudmyla V. Tykhonova : 0000-0003-1028-3553 [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
Serhii Y. Rudenko
Kharkiv national medical university,
Department of Neurology
56, Gagarina Avenue, apt. 283, Kharkiv 61140, Ukraine
tel: +380990341837, e-mail: sergickrudpl@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/jmbs06.05.038
УДК 616.314.17-002-085:615.322
Салюк О. Д.[1], Герасимчук П. Г.[2], Зайцев Л. О.[2], Самойленко І. І.[2]
Харченко А. І.[2], Якутович О. Ю.[2], Міончинський Д. О.[2]

ФІТОПРЕПАРАТИ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТУ

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

Мета – огляд зарубіжних та вітчизняних літературних джерел, які присвячені актуальній проблемі сучасної стоматології – лікуванню запальних захворювань тканин пародонта: гінгівіту та пародонтиту за останні 10 років. Комплексний підхід до їх лікування передбачає призначення значної кількості фармакотерапевтичних препаратів. Терапевтичні невдачі та ятрогенні ускладнення привели до того, що на сьогодні у всьому світі значно зріс інтерес лікарів і населення до лікарських засобів рослинного походження.

Матеріал та методи. Теоретичний аналіз доступної вітчизняної та закордонної спеціальної літератури за період з 2011 по 2021 р. У ході роботи застосовано методи сучасного інформаційного пошуку, логічний та узагальнення.

Результати. Проведеним аналізом інформаційних джерел про використання рослинних екстрактів в стоматології як самостійно, так і у складі лікувально-профілактичних засобів встановлено, що сучасний асортимент фітопрепаратів на фармацевтичному ринку України в певній мірі обмежений. Відмічена поява нових рослинних зборів, які пройшли апробацію в умовах експериментальної патології і вимагають доказової клінічної бази. До складу рослинних препаратів, що використовуються для лікування запальних захворювань пародонта, входять вітаміни, біологічно-активні речовини, глікозиди, алкалоїди, в зв'язку з чим їм притаманний широкий спектр дії: антисептичної, протизапальної, регенеруючої, кровозупинної, антиоксидантної. Узагальнені дані щодо фітопрепаратів, які найчастіше застосовуються: екстракти ромашки, календули, звіробою, подорожника, каланхое, алое, евкаліпта, деревію, кропиви, аїру і рослинні збори. Розглянуті фітопрепарати, в основному, рекомендувалися для місцевого лікування захворювань пародонта у вигляді засобу для догляду за зубами, ополіскувача для ротової порожнини, гелю, жувальної гумки, бальзаму для ясен. Відмічено також широкий спектр дії засобів загального впливу на організм, а саме зеленого чаю, унікального комплексу «Ресвератазин».

Заключення. На основі проведеного аналізу літератури можна зробити висновок, що накопичені експериментальні та клінічні дані про лікувальні властивості рослин доводять перспективність їх використання в комплексному лікуванні запальних захворювань пародонта. Майбутні дослідження є обов'язковими для дотримання принципів наукової доказовості по відношенню до ефективності та безпечності фітопрепаратів.

Ключові слова: фітопрепарати, гінгівіт, пародонтит, лікування запальних захворювань пародонту.

Вступ. Проблема лікування запальних захворювань пародонта займає одне з провідних місць в практичній стоматології. Це пояснюється, перш за все, високою поширеністю цих захворювань у світі та Україні, зокрема. За даними ВООЗ (2019) у пацієнтів віком від 35 до 44 років захворювання пародонта діагностуються у 65,0 – 98,0% випадків [1]. Мультифакторна етіопатогенетична модель запальних захворювань тканин пародонта пояснює комплексний підхід до їх лікування, який передбачає призначення значної кількості фармакотерапевтичних препаратів. Однак, лікарі-пародонтологи все частіше відзначають випадки непереносимості ліків, а також резистентності захворювань пародонта до медикаментозного лікування. Окрім цього, останнє у частини хворих призводить до порушення імунного статусу, потенціює розвиток алергічних і дисбіотичних реакцій [2, 3, 4].

Терапевтичні невдачі та ятрогенні ускладнення привели до того, що на сьогодні у всьому світі значно зріс інтерес лікарів і населення до лікарських засобів рослинного походження [5]. Цю зацікавленість можна пояснити багатьма існуючими перевагами фітопрепаратів перед синтетичними препаратами. Вони рідко викликають алергічні реакції, до них не розвивається адаптація макро- і мікроорганізму, вони малотоксичні. Майже кожна рослина має широкий діапазон лікувальних властивостей. Наявність у складі більшості рослинних препаратів біологічно активних речовин, мікроелементів дозволяє застосовувати їх для профілактики і лікування стоматологічних захворювань.

Мета роботи – аналіз даних електронних та друкованих джерел, які висвітлюють застосування лікарських препаратів рослинного походження для лікування запальних захворювань пародонта.

Матеріал та методи дослідження. Проведено теоретичний аналіз доступної вітчизняної та закордонної спеціальної літератури за період з 2011 по 2021 р. У ході роботи застосовано методи сучасного інформаційного пошуку, логічний та узагальнення.

Результати дослідження та їх обговорення. Як свідчать дані літератури, дослідження властивостей лікарських рослин, створення нових фітозасобів активно продовжується і дотепер. Діючі речовини рослинних препаратів здатні забезпечити вищезгаданий комплексний підхід в лікуванні запальних захворювань пародонта [6, 7, 8].

Як відомо, у випадку одночасного застосування як мінімум двох препаратів можлива взаємодія ліків. При збільшенні кількості медикаментів, які приймає пацієнт, ризик виникнення реакцій між ліками суттєво підвищується. Так, при використанні водночас 2 препаратів ризик складає близько 6%, 5-50%. Одним із способів уникнути поліпрагмазії є призначення комплексних препаратів. Це стосується як традиційних, так фітотерапевтичних засобів [9]. Враховуючи зазначене, продовжуються пошуки нових, більш ефективних лікувальних засобів.

Ефективність комплексу рослинних засобів значно вища в порівнянні з однією лікарською рослиною. Тому, при лікуванні різних стоматологічних захворювань, в тому числі і захворювань пародонта, доцільно використовувати збори [10]. За використання в терапевтичній стоматології лікарських зборів свідчить їх здатність впливати не на одну, а на декілька патогенетичних ланок запальної реакції в тканинах ротової порожнини. Це забезпечує фармакологічний вплив комплексу різних біологічно активних сполук [4]. Слід зауважити, що складання зборів потребує знань не тільки етіології, патогенезу та клініки захворювання, але також і характеристики лікарських рослин [11].

В літературних джерелах згадується значна кількість рослинних зборів. Проведені дослідження підтвердили перспективність використання стоматологічного протизапального рослинного збору «Дентафіт» [12]. В процесі дослідження він стабільно пригнічував розвиток запальної реакції впродовж всього терміну спостереження. За вмістом у складі трави причепи, квітів ромашки, кореня солодки, листя евкаліпта прутоподібного він є аналогом відомого збору «Елекасол», що використовується в оториноларингології, а також для лікування запальних захворювань ротової порожнини. Але перевищує його за своєю протиексудативною активністю на більш, ніж 10%.

Доведеною є корисність застосування в лікуванні захворювань пародонта комплексних препаратів на рослинній основі «Стоматофіт» (Фітофарм Кленка, Польща), «Стоматоклин» (ГНЦЛС, Україна), «Фітодент» (АО «Ефект», Україна) [13,14]. «Стоматофіт» є багатокомпонентним рослинним препаратом для полоскання ротової порожнини з протизапальною, антибактеріальною, анестезуючою, що сприяє загоєнню дією. Представляє собою екстракт із суміші лікарської сировини: кори дуба (13 г); квіток ромашки (13 г); листя шавлії (13 г); трави арніки (6,5 г); трави чебрецю звичайного (6,5 г); трави м'яти перцевої (6,5 г); кореневища лепехи (6,5 г).

Дія препарату «Стоматоклін» обумовлена лікувальним ефектом компонентів, що входять до його складу: суміші рідких екстрактів кореневища аїру і бадану, кореневища з корінням дягеля і родовика, квіток календули і ромашки лікарської, трави комірника, пелюсток троянди, спирту етилового 40%-го. Біологічно активні речовини компонентів препарату сприяють усуненню місцевого запального процесу, створюють оптимальні умови для посилення і прискорення загоєння пошкоджених тканин порожнини рота, мають антисептичні, знезаражувальні, кровоспинні і болезаспокійливі властивості, а також надають антимікробну дію на патогенну мікрофлору. Результати експериментального дослідження антибактеріальної активності фітозасобів «Стоматофіт» і «Стоматоклін» in vitro методом посіву досліджуваних мікроорганізмів на рідке середовище з наступним висівом на щільне живильне середовище показали, що досліджувані препарати мають виражену антимікробну дію [15]. Причому, вітчизняний препарат «Стоматоклін» не поступається закордонному препарату «Стоматофіт» і може бути рекомендований як лікувальний і профілактичний засіб в комплексному лікуванні захворювань пародонту.

Відомо, що рослини – джерело рослинних і ефірних олій. Рослинні олії видобувають з ядер, насіння і плодів рослин методом холодного пресування або настоюванням. Далі олії ретельно фільтруються без застосування високих температур. Така технологія зберігає всі корисні якості і цінні властивості вітамінів. Необхідним вимогам, що висуваються до лікарських засобів при лікуванні захворювань пародонта, відповідають в тому числі і ефірні олії лікарських рослин (евкаліпту, гвоздики та ін.). Олійні та спиртові екстракти, які надають бактерицидну дію по відношенню до стафілококів, стрептококів, кишкової та синьогнійної палички, проявляють ще і фунгіцидну активність.

Результати проведеного доклінічного дослідження безпечності та специфічної протизапальної активності нового стоматологічного гелю на основі ефірних олій чайного дерева і евкаліпту та хондроїтину сульфату продемонстрували наявність значної антиексудативної дії стоматологічного гелю з

концентрацією хондроїтину сульфату 1%, ефірних олій евкаліпту і чайного дерева по 2% [16]. Ефірна олія чайного дерева проявляє антисептичну, протизапальну, протигрибкову, імуностимулюючу, аналгезивну активність. Ефірна олія евкаліпта володіє високою бактерицидною, дезодоруючою та протизапальною дією. Активність розробленого стоматологічного гелю в 1,5 разів вища за дію препарату порівняння «Метрогіл Дента». Дослідження загальнотоксичних властивостей цього гелю дозволяє віднести його до класу відносно нешкідливих речовин. Результати дослідження гострої подразнювальної дії довели, що гель не викликає подразнення шкіри.

З метою оптимізації комплексного лікування захворювань тканин пародонту у курців окрім загальноприйнятої методики, автори застосовували аплікації в ясенній ділянці озонованою обліпиховою олією і полоскання порожнини рота 0,1% розчином мірамістину [17]. З метою посилення лікувального ефекту хворим рекомендували ротові ванночки з обліпиховою олією, збагаченою киснем, і зубну пасту «Parodontax». У результаті застосування запропонованого лікувального середника в курців, хворих на хронічний генералізований пародонтит I ступеня важкості, автори спостерігали стабілізацію результатів відносно безпосередніх даних та через 6 і 12 місяців після лікування. Найкращим був сталий результат у групі колишніх курців, хворих на хронічний генералізований пародонтит, у різні терміни дослідження. Покращення результатів застосування запропонованого лікувального середника підтверджує пародонтопротекторні властивості обліпихової олії та бактеріологічну дію озону.

Автори бальзаму для ясен нагадують про те, що лікування запальних захворювань пародонта повинно проводитися комплексно, цілеспрямовано, максимально індивідуально [18]. Для досягнення кращих результатів в процесі лікування захворювань тканини пародонта необхідно поряд з основним лікуванням проводити індивідуальну гігієну ротової порожнини з використанням різних засобів оральної гігієни. Бальзам для ясен «DiaDent» був розроблений для використання у осіб, хворих на цукровий діабет з метою покращення гігієни ротової порожнини і стабілізації гігієнічного та пародонтологічного статусів. До складу бальзаму входять наступні активні компоненти: біосол, бетаїн, фітоконцентрат ехінацеї, метилсаліцилат і ментол, які надають очищаючу, протизапальну, кровозупинну, протинабрякову дії на м'які тканини порожнини рота. Бальзам використовувався пробантами самостійно 2 рази на день (вранці та ввечері) протягом 30 днів. Повторні огляди проводилися щотижнево. Клінічно підтверджено вищезгадану дію бальзаму за допомогою отриманих результатів цифрових показників індексів (індекси кровоточивості, РМА, Гріна-Вермільйона). Слід зазначити, що використання бальзаму рекомендується для лікування запальних захворювань пародонту як особам, хворим на цукровий діабет, так і особам без загальної супутньої патології, з метою досягнення більш ефективних результатів лікування.

Л.І Шульга сповіщає про розробку нового рослинного лікарського препарату у вигляді комплексної настойки з кореневищ та коренів родовика, кореневищ аїру, коренів солодки для місцевого застосування [6]. Раніше була визначена його антимікробна активність, а надалі – і антигрибкова. Поєднання цих двох властивостей дозволяє зменшити негативні наслідки антимікробної терапії і підвищити ефективність лікування.

За сталою думкою низки дослідників лікування запальних захворювань пародонту повинно бути комплексним. Комплексне лікування захворювань пародонта передбачає і загальне лікування. Увагу дослідників привернув унікальний натуральний комплекс «Ресвератрозин» через широкий діапазон фармакологічної дії, низької токсичності та відносної безпеки [19]. Склад препарату «Ресвератрозин»: 150 мг ресвератрола, 100 мг екстракту вина і 50 мг екстракту кісточок винограду. Пацієнтам призначали препарат «Ресвератрозин» по 1 капсулі 2 рази на день після прийому їжі, запиваючи достатньою кількістю питної води. Курс лікування складав 2 місяці. Препарат містить органічні кислоти, поліфеноли, які надають антиоксидантну, протизапальну дію, попереджують агрегацію тромбоцитів і покращують ліпідний метаболізм та мінерали, які здатні підвищувати активність антиоксидантної системи захисту шляхом каталізу антиоксидантних ферментів. Екстракт кісточок винограду містить антоціанідіни, катехіни та проантоціанідіни В, які надають антиоксидантну, протизапальну, імунностимулюючу, вазодилятаційну, нейропротекторну дії [20].

Подібна тенденція зростаючого інтересу до використання традиційної фітотерапії поряд з синтетичними сучасними ліками в пародонтології простежується і в зарубіжній науковій літературі [21, 22, 23, 24].

Незважаючи на те, що пародонтальні патогени є вирішальним компонентом етіопатогенезу пародонтиту, з'являється все більше даних, що свідчать про те, що оксидативний стрес відіграє ключову роль у виникненні та прогресуванні цього захворювання. В зв'язку з цим, серед вимог до властивостей лікувальних препаратів окрім протимікробних, протизапальних, чільне місце відводиться антиоксидантним властивостям. Важливим джерелом поліфенольних антиоксидантів серед лікувальних трав слугує зелений чай [25]. Найкорисливішими поліфенольними компонентами листя зеленого чаю є катехіни.

Відомо, що у тімохінона, головного активного компонента Nigella sativa, в числі дуже цінних біомедичних властивостей важливе місце посідає антиоксидантну дія. У кількох дослідженнях вивчалася фармакологічна дія тімохінона при лікуванні захворювань порожнини рота, але його потенційна роль в пародонтальній терапії та регенерації ще повністю не визначена [26].

В літературних джерелах дуже часто наводяться згадки про куркумін, що являє собою біоактивний поліфенол, екстрагований з Curcuma longa. Відомо, що саме куркумін є одним з найбільш вивчених антиоксидантних лікарських рослин. Кілька досліджень оцінили ефективність куркуміна при захворюваннях пародонту і продемонстрували еквівалентну або навіть більш високу ефективність куркуміна в порівнянні із звичайно використовуваними засобами для лікування пародонтиту, наприклад, такими як хлоргексидин [27]. Куркумін використовувався в дослідженнях, пов'язаних з лікуванням пародонтиту, в формі розчину, чіпа, гелю і капсули [28].

Трав'яні препарати у вигляді засобу для догляду за зубами, ополіскувача для ротової порожнини, гелю і жувальної гумки оцінювалися при гінгівіті за певними показниками, включаючи індекс зубного нальоту, індекс кровоточивості, мікробне число [29]. Гранат, алое, зелений чай і місвак отримали безліч доказів їх ефективності при гінгівіті: зменшення запального процесу і кровоточивості ясен, інгібування утворення зубного нальоту і поліпшення різних показників гігієни ротової порожнини. Деякі склади рослинних зборів, такі як Трифала, також були значно ефективні при лікуванні ускладнень гінгівіту. Дослідження підтверджують ефективність і безпечність декількох лікарських рослин від гінгівіту; однак по деяким рослинам немає достатніх доказів через недостатню кількість клінічних випробувань. Таким чином, майбутні дослідження є обов'язковими для подальшого підтвердження ефективності цих лікарських рослин.

Слід зазначити, що до сьогоднішнього дня більшість фітопрепаратів у Європі використовувались на основі лише емпіричних знань. Проте, в кінці XX сторіччя були введені принципи доказової медицини. Доказова медицина висуває нові вимоги до фітотерапії. Сьогодні претендувати на звання рекомендованого клінічними рекомендаціями, протоколами та алгоритмами фітопрепарату може дуже обмежена кількість лікарських засобів. Це пов'язано з тим, що в рандомізованих клінічних випробуваннях вивчається ефективність тільки тих стандартизованих рослинних екстрактів, кількісний і якісний склад яких залишається незмінним незалежно від року, місяця або дня виробництва [30]. Дотримання принципів наукової доказовості щодо ефективності і безпечності фітопрепаратів передбачає проведення масштабних клінічних досліджень належного дизайну, що дозволяють отримати статистично достовірні порівняльні дані.

Заключення та перспективи подальших досліджень. На основі проведеного аналізу літератури можна зробити висновок, що накопичені експериментальні та клінічні дані про лікувальні властивості рослин доводять перспективність їх використання в комплексному лікуванні запальних захворювань пародонта. Майбутні дослідження є обов'язковими для дотримання принципів наукової доказовості по відношенню до ефективності та безпечності фітопрепаратів.

References

1. Popovych IYu, Petrushanko TO. Mozhlyvosti likuvannya patsiyentiv iz khronichnym generalizovanym parodontytom [Possibilities of treating patients with chronic generalized periodontitis]. *Visnyk stomatologiyi*. 2020;2(111):27-33. [Ukrainian]
2. Borysenko AV, Tkach OB. Bezposeredni rezultaty likuvannya khvorykh na generalizovanyy parodontyt z vykorystannyam fitogelyu «Nanozoloto» [Direct results of treatment of patients with generalized periodontitis using phytogel "Nanozoloto&quot]. *Suchasna stomatologiya*. 2018;4:20-23. [Ukrainian]
3. Sydelnykova LF, Dykova YG, Zakharova SM. Obosnovanye vybora antybakteryalnoy terapyy na etapakh lechenyya generalyzovannogo parodontyta u patsyentov s sakharnym dyabetom [Justifyingg the selection of antibacterial therapy at the stages of treatment of generated periodontitis in patients with diabetes melitus]. *Sovremenaya stomatologyya*. 2016;1:24-27. [Ukrainian]
4. Burgonskyy VG. Tradytsyonnaya narodnaya medytsyna y fyzyoterapyya v stomatologycheskoy praktyke. Vozmozhnosty y preymushchestva [Traditional folk medicine and physiotherapy in dentist practice. Possibilities and benefits]. *Sovremennaya stomatologyya*. 2007;2:74-76. [Ukrainian]
5. Yudyn V. Fytoterapyya: proshloe, nastoyashchee y budushchee [Phythotherapy: past, present and future]. *Ukrayinskyy medychnyy chasopys*. 2010;2(76):13-17. [Ukrainian]
6. Shulga LI.Vyvchennya antyfungalnoyi diyi stomatologichnogo fitozasobu[Study of the antimycotic action of a dental herbal remedy]. *Klinichna farmatsiya.* 2011;15(2):52-55. [Ukrainian]
7. Shulga LI, Beztsenna TS, Piminov OF. Doslidzhennya asortymentu stomatologichnykh likarskykh zasobiv, predstavlenykh na farmatsevtychnomu rynku Ukrayiny [Investigation of the range of dental medicines presented in the pharmaceutical market of Ukraine]. *Zaporozhskyy medytsynskyy zhurnal*. 2012;5:110-113. [Ukrainian]

8. Shulga LI. Fitopreparaty v stomatologiyi: suchasnyy stan ta perspektyvy stvorennya [Phytopreparations in dentistry: current state and prospects of creation]**.** *Klinichna farmatsiya, farmakoterapiya ta medychna standartyzatsiya*. 2011;3-4:151-156. [Ukrainian]
9. Zupanets YA. Doklad na press-konferentsyy, organyzovannoy farma-tsevtycheskoy kompanyey «Byonoryka» (Kyev; 12 aprelya 2016) [Report at a press conference, organized by pharmacy company Bionorika Kiev; 2016 Apr 12.]. *Zdorove rebenka*. 2016;3(71):117-120. [Ukrainian]
10. Fizor NS, Kravchenko LS, Naumenko IA, Obrazenko MS, Unguryan LM. Zastosuvannya riznykh form likarskykh zasobiv pry zapalnykh zakhvoryuvannyakh parodonta i kariyesi [Application of various forms of medicines for inflammatory diseases of periodontal diseases and caries]. *Odeskyy medychnyy zhurnal*. 2010;6(122):29-33. [Ukrainian]
11. Banchenko GV, Fleysher GM, Bystrov NK. Lekarstvenye rastenyya v stomatologyy [Medicinal plants in dentistry]. M: Stomatologyya XXI veka. Available from: http://caries.ru/spec/cont=article&art_id=12344
12. Piminov OF, Shulga LI, Beztsenna TS. Doslidzhennya protyzapalnoyi aktyvnosti roslynnogo zboru «Denta-Fit» [Investigation of anti-inflammatory activity of the plant collection “Denta-Fit”]. *Klinichna farmatsiya*. 2011;15(4): 47-49. [Ukrainian]
13. Kamyna TF, Radzyshevskaya EB. Opyt prymenenyya rastytelnogo preparata «Stomatofyt» pry lechenyy vospalytelnykh zabolevanyy slyzystoy obolochky polosty rta v praktyke vracha-stomatologa [Experience of usage of herbal preparation Stomatofit in the treatment of inflammatory diseases of the oral mucosa in the practice of a dentist]. *Dentaklub.* 2016;9:53-56. [Ukrainian]
14. Grygorov SN, Steblyanko AA. Mykrobyologycheskoe obosnovanye vybora fytopreparatov dlya klynycheskogo prymenenyya v khyrurgycheskoy stomatologyy [Microbiological justification of the selection of phytopreparations for clinical application in dental surgery]. *Medytsyna sogodni i zavtra*. 2016;4(73):11-15. [Ukrainian]
15. Ryabokon EN, Steblyanko LV, Baglyk TV, Katurova GF, Kyrsanova AV. Antymykrobnaya aktyvnost kompleksnykh preparatov na rastytelnoy osnove [Antimicrobial activity of complex botanicals]. *Zbirka tez Vseukr naukovo-prakt konf «Vprovadzhennya naukovykh dosyagnen universytetskykh klinik u praktyku okhorony zdorov’ya». Zaporizhzhya; 26-27 zhovtnya 2017*. 2017. s. 52. [Ukrainian]
16. Lebedynets OV, Zupanets IA, Baranova II. Doklinichne doslidzhennya bezpeky ta spetsyfichnoyi aktyvnosti stomatologichnogo gelyu na osnovi efirnykh oliy ta khondroyitynu sulfatu [Preclinical study of safety and specific activity of dental gel on the basis of ether oils and chondroitin sulfate]. *Klinichna farmatsiya*. 2011;15(2):46-49 . [Ukrainian]
17. Zubachyk VM, Ilchyshyn MP. Klinichna efektyvnist zastosuvannya ozonovanoyi oblipykhovoyi oliyi v kurtsiv, khvorykh na generalizovanyy parodontytu [Clinical efficiency of application of ozonized sea buckthorn oil in smokers, patients with generalized periodontitis]. *Ukrayinskyy stomatologichnyy almanakh.* 2018;1:24–27. [Ukrainian]. doi: 10.31718/2409-0255.1.2018.06
18. Ulytovskyy SB, Antypova AV. Analyz effektyvnosty prymenenyya balzamov v kompleksnom lechenyy vospalytelnykh zabolevanyy parodonta [Analysis of the efficiency of balms usage in the complex treatment of inflammatory periodontal diseases]. *Stomatologycheskyy nauchno-obrazovatelnyy zhurnal*. 2015;1/2:12-17. [Russian]
19. Gevkalyuk NO. Klinichna efektyvnist zastosuvannya fitopreparatu «Resverazyn» u kompleksnomu likuvanni generalizovanogo parodontytu [Clinical efficiency of the application of phytopreparation Resverazin in the complex treatment of generalized periodontitis]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2017;4(89):106-110. [Ukrainian]
20. Barna O. Vse pro zdorov’ya bez mifiv [All about health without myths]. *Health Medix*. 2013;1-2:11-15. [Ukrainian]
21. Moghadam ET, Yazdanian M, Tahmasebi E, Tebyanian H, Ranjbar R, Yazdanian A, et al. Current herbal medicine as an alternative treatment in dentistry: In vitro, in vivo and clinical studies. *J Pharmacol*. 2020 Dec 15;889:173665. PMID: 33098834. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173665
22. Chang AM, Bamashmous Sh, Darveau RP, Rajapakse S. An Ayurvedic herbal extract inhibits oral epithelial cell IL-8 responses to host and bacterial agonists. *Complement Med Ther*. 2020 Feb 27;20(1):62. PMID: 32106858. PMCID: PMC7076829. doi: 10.1186/s12906-020-2850-8
23. Moro MG, Silveira Souto ML, Franco GCN, Holzhausen M, Pannuti CM. Efficacy of local phytotherapy in the nonsurgical treatment of periodontal disease: A systematic review. *J Periodontal Res*. 2018 Jun;53(3):288-297. PMID: 29352465. doi: 10.1111/jre.12525
24. Cruz Martínez C, Diaz Gómez M, Oh MS. Use of traditional herbal medicine as an alternative in dental treatment in Mexican dentistry: a review. *Pharm Biol*. 2017 Dec;55(1):1992-1998. PMID: 28738710. PMCID: PMC6130662. doi: 10.1080/13880209.2017.1347188.
25. Forouzanfar A, Mohammadipour HS, Forouzanfar F. The Potential Role of Tea in Periodontal Therapy: An Updated Review. *Curr Drug Discov Technol.* 2021;18(1):1-7. PMID: 31985382. doi: 10.2174/1389200221666200127114119
26. Mekhemar M, Hassan Y, Dörfer Ch. *Nigella sativa* and Thymoquinone: A Natural Blessing for Periodontal Therapy. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Dec 11;9(12):1260. PMID: 33322636. PMCID: PMC7764221. doi: 10.3390/antiox9121260

27. Forouzanfar F, Forouzanfar A, Sathyapalan T, H Orafai HM. Amirhossein Sahebkar Curcumin for the Management of Periodontal Diseases: A Review. *Curr Pharm Des*. 2020;26(34):4277-4284. PMID: 32400326. doi: 10.2174/1381612826666200513112607
28. Li Y, Jiao J, Qi Y, Yu W, Yang S, Zhang J, et al. Curcumin: A review of experimental studies and mechanisms related to periodontitis treatment. *J Periodontal Res*. 2021 Oct;56(5):837-847. PMID: 34173676. doi: 10.1111/jre.12914
29. Safiaghdam H, Oveissi V, Bahramsoltani R, Farzaei MH, Rahimi R. Medicinal plants for gingivitis: a review of clinical trials. *Iran J Basic Med Sci*. 2018 Oct;21(10):978-991. doi: 10.22038/IJBMS.2018.31997.7690
30. Dudar YA. Vozmozhnosty fytoterapyy v lechenyy patologyy mochevydelytelnoy systemy na pervychnom etape medytsynskoy pomoshchy [Features of phytotherapy in the treatment of the pathology of the urinary system at the primary stage of medical care]. *Semeynaya medytsyna*.2016; 3(65): 42-47.

УДК 616.314.17-002-085:615.322

ФИТОПРЕПАРАТЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Салюк О. Д, Герасимчук П. Г., Зайцев Л. А., Самойленко И. И., Харченко А. И., Якутович О. Ю., Миончинский Д. А.

Резюме. *Цель* – обзор зарубежных и отечественных литературных источников, посвященных актуальной проблеме современной стоматологии – лечению воспалительных заболеваний тканей пародонта: гингивита и пародонтита за последние 10 лет. Комплексный подход к лечению предусматривает назначение значительного количества фармакотерапевтических препаратов. Терапевтические неудачи и ятрогенные осложнения привели к тому, что сегодня во всем мире значительно вырос интерес врачей и населения к лекарственным средствам растительного происхождения.

Материал и методы. Теоретический анализ доступной отечественной и зарубежной специальной литературы за период с 2011 по 2021 В ходе работы применены методы современного информационного поиска, логический и обобщения.

Результаты. Проведенным анализом информационных источников об использовании растительных экстрактов в стоматологии как самостоятельно, так и в составе лечебно-профилактических средств установлено, что современный ассортимент фитопрепаратов на фармацевтическом рынке Украины в определенной степени ограничен. Отмечено появление новых растительных сборов, прошедших апробацию в условиях экспериментальной патологии, которые требуют доказательной клинической базы. В состав растительных препаратов, используемых для лечения воспалительных заболеваний пародонта, входят витамины, биологически активные вещества, гликозиды, алкалоиды. Поэтому им присущ широкий спектр действия в отношении антисептической, противовоспалительной, регенерирующей, кровоостанавливающей, антиоксидантной активности. Обобщенные данные по фитопрепаратам, которые чаще всего применяются: экстракты ромашки, календулы, зверобоя, подорожника, каланхоэ, алоэ, эвкалипта, тысячелистник, крапивы, аира и растительные сборы. Рассмотренные фитопрепараты, в основном, рекомендовались для местного лечения заболеваний пародонта в виде средства для ухода за зубами, ополаскивателя для полости рта, геля, жевательной резинки, бальзама для десен. Отмечен также широкий спектр действия средств общего воздействия на организм, а именно зеленого чая, уникального комплекса «Ресвератрин».

*Заключение.*На основе проведенного анализа литературы можно сделать вывод, что накопленные экспериментальные и клинические данные о лечебных свойствах растений доказывают перспективность их использования в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. Будущие исследования являются обязательными для соблюдения принципов научной доказательности в отношении эффективности и безопасности фитопрепаратов.

Ключевые слова: фитопрепараты, гингивит, пародонтит, лечение воспалительных заболеваний пародонта.

UDC 616.314.17-002-085:615.322

Application of Plant-Based Preparations in a Comprehensive Treatment of Inflammatory Periodontal Diseases

Saliuk O. D., Gerasimchuk P. H., Zaitsev L. O., Samoilenko I. I., Kharchenko A. I., Yakutovych O. Yu., Mionchynsky D. O.

Abstract. In this article the review of foreign and domestic literary sources, which are devoted to the actual problem of modern dentistry – the treatment of inflammatory diseases of periodontal tissues: gingivitis and periodontitis are presented. The complex approach to their treatment involves the appointment of a significant

amount of pharmacotherapeutic drugs. Therapeutic failures and iatrogenic complications have led to the fact that today the interests of doctors and population to medicinal products significantly increased.

The purpose of the study is to analyze the data of scientific literature on the use of plant-based medicinal products for the treatment of periodontal inflammatory diseases over the past 10 years.

Materials and methods. Comprehensive and systematic analysis of literature.

Review and discussion. The analysis of information sources on the use of plant-based medicinal products in dentistry both independently and in the composition of medical and prophylactic means has established that the modern assortment of plant-based preparations in the pharmaceutical market of Ukraine to a certain extent is limited. The emergence of new plant-based species that have been tested in conditions of experimental pathology and require an evidence-based clinical base is noted.

The composition of plant-based preparations used for the treatment of inflammatory periodontal diseases include vitamins, biologically active substances, glycosides, alkaloids, in connection with a wide range of action: antiseptic, anti-inflammatory, regenerating, hemostatic, antioxidative. The data on plant-based preparations that are most often used such as chamomile extracts, calendula, hypericum, plantain, kalanchoe, aloe, eucalyptus, milfoil, nettle, calamus and plant-based species are summarized. The medicinal agents considered are mainly recommended for local treatment of periodontal diseases in the form of dental care means, mouth rinse, gel, chewing gum, herbal liquer.

It is known that the complex treatment of periodontal diseases includes a general influence on the body. The properties of green tea with its wide range of actions are investigated. With antioxidant properties, it can be a healthy alternative for controlling destructive changes in periodontal diseases. Attention is drawn to the proposed unique natural complex “Resverazin” due to a wide range of pharmacological action, low toxicity and relative safety. The drug produces antioxidant, anti-inflammatory, immune stimulating, vasodilative, neuroprotective action.

Conclusion. Based on the literature analysis, it can be concluded that the accumulated experimental and clinical data on the therapeutic properties of plants prove perspective of their use in the complex treatment of inflammatory periodontal diseases. Future studies are mandatory for further confirmation of the effectiveness of these medicinal plants.

Keywords: plant-based preparations, gingivitis, periodontitis, treatment of inflammatory periodontal diseases.

ORCID and contributionship:
Olga D. Saliuk : 0000-0002-3029-0286 [A,B,F]
Petro G. Gerasimchuk : 0000-0001-9698-1912 [D,E]
Leonid A. Zaitsev : 0000-0002-0840-729X [C]
Alexander I. Kharchenko : 0000-0003-0514-1374 [A,B]
Iryna I. Samoylenko : 0000-0002-6644-6588 [E]
Olga Yu. Yakutovych : 0000-0002-7349-0501 [F]
Denis A. Mionchynsky : 00-0002-9482-2560: [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
Olga D. Salyuk
Dnipro State Medical University,
Department of Therapeutic Dentistri
9, V. Vernadsky Str., Dnipro 49044, Ukraine
tel: +380502569455, e-mail: olhasaluk@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/jmbs06.05.045
УДК 618.14-006.36-036.1-07-085.357:612.826.33.015.22
Соколов Б. В., Юзько О. М.

ПОТЕНЦІЙНИЙ ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА РОЗВИТОК МІОМИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Досить тривалий час Україна демонструє негативну динаміку між показниками народжуваності та смертності. Демографічний стан в будь-якій країні є важливим показником. Тому питання жіночого здоров'я та здатності до репродуктивних функцій є значним та нагальним.

Гіперпластичні процеси матки у жінок репродуктивного віку входять в число найбільш поширених гінекологічних захворювань. Лейоміома матки найчастіша доброякісна проліферативна патологія.

Наявність лейоміоми матки призводить до порушень репродуктивного здоров'я жінок, є однією з причин безпліддя, крім того значно впливає на якість життя пацієнтки через постійний больовий синдром, надмірні маткові кровотечі, порушення функцій суміжних органів. Багато робіт підтверджує несприятливий перебіг вагітності та післяпологового періоду у жінок з міомами, а саме: ускладнений перебіг вагітності, репродуктивні втрати, аномалії пологової діяльності та ускладнення після пологів.

Незважаючи на інтенсивну працю науковців, здійснення чисельної кількості досліджень, патогенез до цього дня залишається багатогранним та недостатньо зрозумілим.

Мета. Проаналізувати сучасні дані вітчизняної та закордонної літератури, щодо провокуючих факторів, етіології та патогенезу міоми матки.

Результати та висновки. В оглядовій статті представлено дані про сучасні можливості, нові підходи до лікування та впливу цієї патології на репродуктивний потенціал жінки. Тривалий час шишкоподібна залоза з гормоном мелатоніном була не вивченою та не дослідженою. Під час проведення наукового пошуку було проведено огляд та проаналізовано дані сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури щодо потенційного інгібуючого ефекту мелатоніну на клітини міоми матки, та прямий і опосередкований вплив на фертильність. В результаті аналізу експериментальних та клінічних даних, наведених в огляді літератури, можна стверджувати про наявність у мелатоніну здатності не тільки регулювати біологічні ритми, але й перспективний до вивчення метаболічний та імуномодулюючий ефекти, а також протипухлинну дію, що дає нам шанс зменшити кількість оперативних втручань у даної групи пацієнток. Наведені в огляді відомості є підставою припускати, що мелатонін виявляє потенціал як терапевтичний засіб для клінічних випробувань проти лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, лейоміома матки, мелатонін, гістеректомія, естроген, міометрій, прогестерон.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в межах науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології «Сучасні аспекти збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінки при акушерській і гінекологічній патології», № держ. реєстрації 0116U002939.

Вступ. Питання репродуктивного здоров'я є важливим медичним та загальнодержавним показником, що прямо впливає на демографічний стан. Знання факторів, що впливають на нього, своєчасна діагностика і лікування цих факторів є першим кроком на шляху до його збереження.

Мета дослідження – проаналізувати сучасні дані вітчизняної та закордонної літератури, щодо провокуючих факторів, етіології та патогенезу міоми матки, нові підходи до лікування та впливу цієї патології на репродуктивний потенціал жінки.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи.

Під час проведення наукового пошуку було проведено огляд та проаналізовано 30 джерел сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури щодо потенційного інгібуючого ефекту мелатоніну на клітини міоми матки, та прямий і опосередкований вплив на фертильність.

Результати дослідження та їх обговорення. Проблема пухлинних процесів матки, за даними ВООЗ, є вкрай важливою. Лейоміома матки (ЛМ) відноситься до найпоширеніших гінекологічних захворювань у жінок фертильного віку [1]. Зустрічається у 20-45% жінок репродуктивного віку , та є п'ятою причиною госпіталізації стосовно гінекологічних захворювань , що не стосується вагітності, у жінок 15-44 років [2]. Асоціюється з 2-3% всіх випадків безпліддя та 1,4-2% патологічним перебігом вагітності [3]. Отже, ЛМ – найпоширеніша гормонзалежна доброякісна пухлина, що виникає з фенотипово зміненої гладком'язової тканини матки

(моноклональний проліферат) [4, 5]. Від 20-50% жінок виявляють скарги, однак значна частина припадає на безсимптомний перебіг. Звісно, симптоми корелюють з локалізацією вузлів, розміром, кількістю та дегенеративними змінами [6, 7]. Однак, найпоширеніші з них – це геморагічний та больовий синдроми, симптоми стиснення сусідніх органів, мієлопатичний та радикулопатичний синдроми, що проявляються «важкістю» у ногах, парестезіями та болем у попереково-крижовій ділянці , нижніх кінцівках. Ускладнення лейоміом – некроз вузла з розвитком картини «гострого живота» [8]. Наведені клінічні симптоми та синдроми, а також усвідомлення наявності доброякісної пухлини репродуктивної системи є надзвичайно сильним емоційно-травмуючим фактором, що знижує якість життя. В наукових дослідженнях часто використовують поняття «Health – related quality of life». Адже якість життя включає в себе всі складові, які пов'язані та не пов'язані з здоров'ям і допомагають диференційовано вивчати вплив захворювання та лікування на функціональний стан пацієнта [3].

Щодо відомих даних етіопатогенезу, незважаючи на факт наявності клітини-попередника, ще досі проводиться пошук чіткої відповіді, щодо виникнення лейоміом. На сьогодні чинні кілька теорій, а саме: моноклональний гормончутливий проліферат, локальна патологія міометрія, зумовлена дією прогестерону на клітини-попередники; екстрамединова (естрогени та прогестерон впливають на виникнення та ріст через стимуляцію поліпептидних факторів росту); гормональна (естроген – викликає ріст, а прогестерон протистоїть прогресуванню міоми) [9,10]. Численні дослідження свідчать, що розвиток ЛМ пов'язаний з рівнем естрогену та кількістю рецепторів на поверхні міометрія. Проліферативний ефект естрогенів проявляється через прозапальні цитокіни, фактори росту та пригнічення p53 [11,12]. Крім того, на рівні ЛМ виявлено підвищену кількість А і В рецепторів прогестерону. Мітогенні ефекти призводять до збільшення рівнів IGF, TGF бета-3 та зменшення експресії альфа-TNF [13]. Регресія ЛМ при лікуванні антигестагенами або блокаторами рецепторів прогестерону доводять проліферативний ефект прогестерону. Приналежність до негроїдної раси є фактором ризику ЛМ [14]. Раннє менархе, до 10 років також є фактором, що спричинює в подальшому можливе виникнення міоми [15]. Недавні дослідження асоціюють залежність між вживанням кофеїну (споживання понад 500 мкг на добу) та алкоголю з ризиком розвитку ЛМ [16].

За даними епідеміологічних досліджень відомо, що більше 35% пацієнток мають в анамнезі запальні захворювання додатків матки, а у 60% – поєднані захворювання геніталій. При хронізації запальних процесів може виникати хронічний міометрит, що супроводжується розростанням сполучнотканинних волокон. Приблизно 40% ЛМ спричинені загальними цитогенетичними змінами, транслокації між хромосомами 12 і 14; 6 і 10, делеції хромосом 3 і 7 [17]. Сучасні погляди не відхиляють наступні тригери у виникненні пухлини, а саме надмірна маса тіла, гіпертонічна хвороба, неплідддя в анамнезі, велика кількість внутрішньоматкових втручань, особливості дієти з надмірним споживанням м'яса, тощо. Як бачимо, численність ендогенних та екзогенних чинників для виникнення даної патології надмірна [17]. На більшість з них є чіткі можливості впливу та корекції.

Однак статистично кількість діагностованих випадків незмінно стала. Домінуючим лікуванням вибору є оперативне втручання. За статистичними даними в США проводиться до 200тис. гістеректомій на рік. Це дуже сумна статистика, адже варто не забувати про психоемоційний статус пацієнтки, якій пропонується оперативне лікування. Стан очікування і невизначеності результату, в якій перебуває хвора перед операцією, як правило призводить до розвитку невротичних, тривожно-фобічних розладів. Можуть виявлятися підвищені значення загальної тривожності й емоційного дискомфорту [18].

Керуючись вищезазначеними даними, знаннями про високу частоту рецидивів після оперативних втручань, гінекологічних ускладнень та незадовільні результати наявних медикаментозних варіантів лікування, ЛМ викликає підвищений науковий та практичний інтерес у пошуках нових органозберігаючих методів лікування [19].

На сьогоднішній день, на піку дослідження та зацікавлення вченими світу виявляється мелатонін. Мелатонін – головний гормон епіфізу, який вперше був виявлений А. Лернером в 1958 році [20]. За хімічною структурою мелатонін (N-ацетил-5-метокси-триптамін) [21], ендогенний гормон, похідний з серотоніну, що синтезується з триптофану та виділяється з епіфіза [22, 23]. Найвищий пік синтезу мелатоніну від 02:00 до 05:00, а протягом світлового періоду дня він пригнічується через ретино-гіпоталамічний шлях і це призводить до його низького рівня в крові та слині, або ж він зовсім не виявляється [24, 25]. Крім того, ще відомий його паракринний синтез майже у всіх органах та тканинах, а саме: шкіра, кришталик, циліарне тіло, кишківник, сім'яники, яєчники, матка, кістковий мозок, плацента, ооцити, еритроцити, фітоцити, лімфоцити, астроцити, клітини глії, тучні клітини та нейрони [26]. Мелатонін відіграє вирішальну роль у визначенні гомеостазу, нейрогуморальної стабільності та циркадних ритмів завдяки синергетичній діяльності з іншими гормонами та нейропептидами.

Володіє антиканцерогенними властивостями в різних видах раку, таких як рак молочної залози, рак підшлункової залози, рак легень та рак яєчників [27]. Виявлено значні антиоксидантні ефекти, модуляція різних клітин імунної системи та цитокінів [28]. Відомо, що циркадна природа мелатоніну має захисну дію на прогресування раку репродуктивної системи в жінок, а саме: рак молочної залози та яєчників [29].

Однак, досі інгібуючий вплив на розвиток та прогресування ЛМ не зрозумілий. Нещодавно Тайванським медичним університетом (Graduate Institute of Molecular Cancer Biology and Drug Discovery, College of Medical Science and Technology, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan) було проведено дослідження на клітинній лінії щурів ELT3 з ЛМ та на клітинах гладких м'язів матки людини, а саме середнього шару міометрію UtSMS та отримали цікаві результати [30]. За даними цього дослідження було виявлено посилення активації білків-інгібіторів клітинного циклу, що пригнічує ріст клітин UtSMC. Результати показали, що лікування клітин ЛМ ELT3 мелатоніном індукує активацію загибелі клітин апоптозу шляхом зміни співвідношення експресії антиапоптотичних та проапоптотичних асоційованих білків. Експресією білка Beclin1, зниженим рівнем білка p62, що перешкоджає його накопиченню, та підвищеною експресією білка LC3 II, що бере участь у формуванні аутофагосом. Взаємодія білків Bcl-2 та Beclin1 пригнічує загибель клітин пов'язану з аутофагією. Також виявили, що рівень експресії між Bcl-2 та Beclin1 змінювався після обробки клітин ELT3 мелатоніном. Це дозволяє зробити висновок, що лікування мелатоніном може сприяти активації аутофагії при пригнічені ЛМ.

Сигнальні шляхи PI3K та MAPK активуються в регуляції клітинного циклу, проліферації та розвитку пухлини. Активація NFκB регулює експресію гена ядерного антигену проліферуючих клітин (PCNA), що сприяє збільшенню проліферації ракових клітин та ступеню злоякісного прогресу. Виявлено, що експресія та активація фосфо-Akt та ERK1 / 2, а також активація NFκB збільшують ріст в клітинах ELT3, але ці активовані процеси гальмуються впливом на них мелатоніну. У цьому дослідженні результати показали, що інгібування активності рецепторів мелатоніну MT1 та MT2 скасовує пригнічений мелатоніном ріст клітин ELT3. Мелатонін-опосередкована знижена регуляція сигнального шляху Akt-ERK1 / 2-NFκB була відновлена шляхом інгібування активності мелатонінових рецепторів. Результати показують, що роль MT1 видається домінуючою над MT2 у зниженні передачі сигналів.

Згідно з сучасними висновками, ріст клітин ЛМ ELT3 пригнічується мелатоніном завдяки активації апоптозу та загибелі клітин, прогресуванням аутофагії та зменшенням популяції стовбурових клітин, а також зниженням регуляції накопичення ECM. Мелатонін чинить високоселективний ефект на нормальні клітини UtSMC та затримує прогресування клітинного циклу UtSMC, але при цьому захищає клітини від загибелі (шляхом апоптозу) [30].

Заключення. Міома матки є важливою проблемою серед гінекологічних захворювань, що порушують якість життя та нереалізовані репродуктивні плани у жінок. Таким чином, в результаті аналізу експериментальних та клінічних даних, наведених в огляді літератури, можна стверджувати про наявність у мелатоніну здатності не тільки регулювати біологічні ритми, але й перспективний до вивчення метаболічний та імуномодулюючий ефекти, а також протипухлинну дію, що дає нам шанс зменшити кількість оперативних втручань у даної групи пацієнток. Наведені в огляді відомості є підставою припускати, що мелатонін виявляє потенціал, як терапевтичний засіб для клінічних випробувань проти ЛМ у жінок репродуктивного віку.

Перспективи подальших досліджень. На підставі проведеного аналізу літератури встановлено, що до теперішнього часу питання вибору оптимально тактики корекції та лікування лейоміоми матки все ще залишається дуже дискусійним та неоднозначним, тому існує необхідність поглибленого вивчення даної патології, розробки комплексного диференційованого підходу діагностики та лікування даних пацієнтів. Оцінка терапевтичного потенціалу мелатоніну.

References

1. Semeniak AV, Yuz'ko OM, Nitsovych IR. Leiomioma matky ta vahitnist' [Uterine leiomyoma and pregnancy]. *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatal'na medytsyna*. 2018;2(28):93-8. [Ukrainian]
2. Patapov VO, Shpon'ka IS, Medvediev MV, Bondarieva VO, Honcharova-Bilets'ka HS. *Suchasni pryntsypy diahnostyky ta orhanozberihaiuchoho likuvannia leiomiomy matky* (navchal'nyi posibnyk dlia studentiv likariv-interniv zahal'noho profiliu, akusher-hinekolohiv ta patalohoanatomam) [Modern principles of diagnosis and organ-preserving treatment of uterine leiomyoma]. Dnipro: Dnipro-VAL; 2017. 111 s. [Ukrainian]
3. Isniuk NO, Boichuk AV, Behosh BM, Onys'kiv BO. Kharakterystyka psykhoemotsiinoho statusu ta pokaznykiv yakosti zhyttia v zhinok iz fibromiomoiu matky ta poiednanoiu endokrynnoiu patolohiieiu [Characteristics of psychoemotional status and quality of life indicators in women with uterine fibroids and combined endocrine pathology]. *Aktual'ni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii.* 2018;(1):76-9. [Ukrainian]

4. Salas A, López J, Reyes R, Évora C, de Oca FM, Báez D, et al. Organotypic culture as a research and preclinical model to study uterine leiomyomas. *Sci Rep.* 2020;10(1):5212-23. PMID: 32251338. PMCID: PMC7090073. doi: 10.1038/s41598-020-62158-w
5. Lin PH, Tung YT, Chen HY, Chiang YF, Hong HC, Huang KC, et al. Melatonin activates cell death programs for the suppression of uterine leiomyoma cell proliferation. *J Pineal Res*. 2020;68(1):12-20. doi: 10.1111/jpi.12620
6. Boiko VI. Dyferentsiiovanyi pidkhid do khirurhichnoho likuvannia miomy matky velykykh rozmiriv [Differentiated approach to surgical treatment of large uterine fibroids]. *Zdorovia zhinky*. 2016;7(113):57-61. [Ukrainian]
7. Chill HH, Karavani G, Rachmani T, Dior U, Tadmor O, Shushan A. Growth pattern of uterine leiomyoma along pregnancy. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):100-5. PMID: 31331317. PMCID: PMC6647306. doi: 10.1186/s12905-019-0803-5
8. Adamyan LV. Novye podkhody k medikamentoznomu lecheniyu simptomnoy miomy matki (obzor literatury) [New approaches to drug treatment of symptomatic uterine fibroids]. *Problemy reproduktsii*. 2013;(3):22-4. [Russian]
9. Khmil' SV, Drozdovs'ka YuB, Liubashevs'ka OR, Koblosh ND. Pohliady reproduktoloha na leiomiomu matky (ohliad literatury) [Views of the reproductive specialist on uterine leiomyoma]. *Aktual'ni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii.* 2019;(2):78-82. [Ukrainian]. doi: 10.11603/24116-4944.2019.2.10928
10. Yarots'kyi MIe, Hychka SH, Doroha OP, Yarots'ka IV, Dem'ianenko LV. Kliniko-morfolohichni osoblyvosti leiomiomy matky u zhinok reproduktyvnoho viku [Clinical and morphological features of uterine leiomyoma in women of reproductive age]. *Endokrynolohiia*. 2016;21(2):154-60. [Ukrainian]
11. Adamyan LV. Antiproliferativnoe i proapoptoticheskoe deystvie selektivnogo modulyatora retseptorov progesterona ulipristala na leyomiomu matki in vitro [Antiproliferative and proapoptotic effect of ulipristal, a selective progesterone receptor modulator, on uterine leiomyoma in vitro]. *Problemy reproduktsii*. 2014;(3):41-4. [Russian]
12. Baird DD, Kesner JS, Dunson DB. Luteinizing hormone in premenopausal women may stimulate uterine leiomyomata development. *J Soc Gynecol Investig*. 2006;13(2):130-5. PMID: 16443507. doi: 10.1016/j.jsgi.2005.12.001
13. Schoolmeester JK, Erickson LA. Uterine Leiomyoma. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(10):2150-51. PMID: 31585593. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.08.019
14. Wei JJ, Chiriboga L, Arslan AA, Melamed J, Yee H, Mittal K. Ethnic differences in expression of the dysregulated proteins in uterine leiomyomata. *Human Reproduction*. 2006;21(1):57-67. PMID: 16172143. doi: 10.1093/humrep/dei309
15. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, Montik N, Giannubilo SR, Litta P, et al. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstet Gynecol Int*. 2013;2013:1-11. PMID: 24163697. PMCID: PMC3791844. doi: 10.1155/2013/173184
16. Laughlin SK, Schroeder JC, Baird DD. New directions in the epidemiology of uterine fibroids. *Semin Reprod Med*. 2010;28(3):204-17. PMID: 20414843. PMCID: PMC5330647. doi: 10.1055/s-0030-1251477
17. Manta L, Suciu N, Toader O, Purcărea RM, Constantin A, Popa F. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis. *J Med Life*. 2016;9(1):39-45.
18. Dronova VL, Dronov OI, Tesliuk RS. Psykholohichnyi stan patsiientok u do ta pisliaoperatsiinomu periodakh z hinekolohichnoiu ta khirurhichnoiu patolohiieiu, metody yoho vyznachennia (literaturnyi ohliad prats') [Psychological condition of patients in pre- and postoperative periods with gynecological and surgical pathology, methods of its determination]. *Perynatolohiia ta pediatriia*. 2017;1(69):65-9. [Ukrainian]. doi: 10.15574/PP.2017.69.65
19. Sohn GS, Cho S, Kim YM, Cho CH, Kim MR, Lee SR; Working Group of Society of Uterine Leiomyoma. Current medical treatment of uterine fibroids. Obstet Gynecol Sci. 2018;61(2):192-201. PMID: 29564309. PMCID: PMC5854898. doi: 10.5468/ogs.2018.61.2.192
20. Berbets' AM. Zminy snu, hormonal'noho balansu ta tsytokinovoho profiliu u vahitnykh z platsentarnoiu nedostatnistiu [Changes in sleep, hormonal balance and cytokine profile in pregnant women with placental insufficiency]. *Zbirnyk naukovykh prats' asotsiatsii akusheriv-hinekolohiv Ukrainy*. 2018;1(41):20-5. [Ukrainian]. doi: 10.35278/2664-0767.1(41).2018.171293
21. Tan DX, Xu B, Zhou X, Reiter RJ. Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Molecules.* 2018;23(2):301-32. PMID: 29385085. PMCID: PMC6017004. doi: 10.3390/molecules23020301.
22. Berbets' AM. Platsentarna nedostatnist', melatonin, pro- ta protyzapal'ni tsytokiny [Placental insufficiency, melatonin, pro- and anti-inflammatory cytokines]. *Aktual'ni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii*. 2018;(1):76-9. [Ukrainian]
23. Bataeva AE, Ledenkova AA, Tikhomirov AA, Abyshova VG. Antagonisty retseptorov progesterona v strukture kompleksnogo organosokhranyayushchego lecheniya miomy matki [Antagonists of progesterone receptors in the structure of complex organ-preserving treatment of uterine fibroids]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2012;(5):115-9. [Russian]

24. Arnao MB, Hernández-Ruiz J. Melatonin and its relationship to plant hormones. *Ann Bot*. 2018;121(2):195-207. PMID: 29069281. PMCID: PMC5808790. doi: 10.1093/aob/mcx114.
25. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;46:3-11. PMID: 29054502. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004
26. Tamura H, Jozaki M, Tanabe M, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, et al. Importance of Melatonin in Assisted Reproductive Technology and Ovarian Aging. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):11-35. PMID: 32046301. PMCID: PMC7036809. doi: 10.3390/ijms21031135
27. Zare H, Shafabakhsh R, Reiter RJ, Asemi Z. Melatonin is a potential inhibitor of ovarian cancer: molecular aspects. *J Ovarian Res*. 2019;12(1):26-34. PMID: 30914056. PMCID: PMC6434863. doi: 10.1186/s13048-019-0502-8
28. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;149(1):3-9. PMID: 31960950. doi: 10.1002/ijgo.13102
29. Naz S, Rehman A, Riyaz A, Jehangir F, Naeem S, Iqbal T. Leiomyoma: Its Variants And Secondary Changes A Five-Year Study. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2019;31(2):192-5.
30. Grube M, Neis F, Brucker SY, Kommoss S, Andress J, Weiss M, et al. Uterine Fibroids - Current Trends and Strategies. *Surg Technol Int*. 2019;34:257-63.

УДК 618.14-006.36-036.1-07-085.357:612.826.33.015.22

ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА РАЗВИТИЕ МИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Соколов Б. В., Юзько О. М.

Резюме. Достаточно длительное время Украина демонстрирует негативную динамику между показателями рождаемости и смертности. Демографическое состояние в любой стране является важным показателем. Поэтому вопросы женского здоровья и способности репродуктивных функций являются значительными и актуальными.

Гиперпластические процессы матки у женщин репродуктивного возраста входят в число наиболее распространенных гинекологических заболеваний. Лейомиома матки - частая доброкачественная пролиферативная патология. Наличие миомы матки приводит к нарушениям репродуктивного здоровья женщин, является одной из причин бесплодия, кроме того значительно влияет на качество жизни пациенток из-за постоянного болевого синдрома, чрезмерных маточных кровотечений, нарушения функции смежных органов. Многие работы подтверждают неблагоприятное течение беременности и послеродового периода у женщин с миомой, а именно: осложненное течение беременности, репродуктивные потери, аномалии родовой деятельности и осложнения после родов.

Несмотря на интенсивную работу ученых, многочисленных исследований, патогенез по сей день остается многогранным и недостаточно понятным.

Цель. Проанализировать современные данные отечественной и зарубежной литературы, по провоцирующим факторам, этиологии и патогенезу миомы матки.

Результаты и выводы. В обзорной статье представлены данные о современных возможностях, новые подходы к лечению и влияния этой патологии на репродуктивный потенциал женщины. Долгое время шишковидная железа с гормоном мелатонином была не изученной и не исследованной. Во время проведения научного поиска были проанализированы данные современной отечественной и зарубежной литературы по потенциального ингибирующего эффекта мелатонина на клетки миомы матки, и прямое и опосредованное влияние на фертильность. В результате анализа экспериментальных и клинических данных, приведенных в обзоре литературы, можно утверждать о способности мелатонина не только регулировать биологические ритмы, но и перспективно к изучению метаболического и иммуномодулирующего эффектов, а также противоопухолевого его действия, что дает шанс уменьшить количество оперативных вмешательств в данной группы пациенток. Приведенные в обзоре сведения являются основанием предполагать, что мелатонин имеет потенциал в качестве терапевтического средства для клинических испытаний против миомы матки у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, лейомиома матки, мелатонин, гистерэктомия, эстроген, миометрий, прогестерон.

UDC 618.14-006.36-036.1-07-085.357:612.826.33.015.22

Potential Effects of Melatonin on the Development of Uterine Fibroids in Women of Reproductive Age (Review of Literature)

Sokolov B. V., Yuzko O. M.

Abstract. For a long time, Ukraine has been showing negative dynamics between birth and death rates. The demographic situation in any country is an important indicator. Therefore, the issue of women's health and ability to reproduce is significant and urgent.

The purpose of the study was to analyze current data from domestic and foreign literature on provoking factors, etiology and pathogenesis of uterine fibroids, new approaches to treatment and the impact of this pathology on a woman's reproductive potential.

Hyperplastic processes of the uterus in women of reproductive age are among the most common gynecological diseases. Uterine leiomyoma is the most common benign proliferative pathology.

The presence of uterine leiomyoma leads to disorders of women's reproductive health, is one of the causes of infertility, in addition, significantly affects the quality of life of the patient due to constant pain, excessive uterine bleeding, dysfunction of adjacent organs. Many studies confirm the unfavorable course of pregnancy and the postpartum period in women with fibroids, namely: complicated pregnancy, reproductive losses, birth defects and postpartum complications.

Despite the intensive work of scientists, the implementation of a large number of studies, the pathogenesis to this day remains multifaceted and poorly understood.

Results and discussion. After analyzing current data from domestic and foreign literature on provoking factors, etiology and pathogenesis of uterine fibroids, the review article presents data on current opportunities, new approaches to treatment and the impact of this pathology on a woman's reproductive potential. For a long time, the pineal gland with the hormone melatonin has not been studied. During the scientific research, the review of the current domestic and foreign literature on the potential inhibitory effect of melatonin on uterine fibroid cells, and the direct and indirect effect on fertility was reviewed and analyzed. As a result of analysis of experimental and clinical data presented in the literature, it can be argued that melatonin has the ability not only to regulate biological rhythms, but also that it is promising to study metabolic and immunomodulatory effects, as well as antitumor effects, which gives us a chance to reduce surgery of this group of patients.

Conclusion. The information presented in the review suggests that melatonin has the potential as a therapeutic agent for clinical trials against uterine leiomyoma in women of reproductive age. Therefore, there is a need to study deeply the etiopathogenesis of uterine leiomyoma and in particular the effect of melatonin on growth, reduction of surgical interventions, the impact on the pre- and postoperative period, and to determine melatonin as a therapeutic drug.

Keywords: reproductive health, uterine leiomyoma, melatonin, hysterectomy, estrogen, myometrium, progesterone.

ORCID and contributionship:

Bohdan V. Sokolov: 0000-0001-9103-7033 [A, B, C , D]

Oleksandr M. Yuzko: 0000-0003-1270-9095 [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

Bohdan V. Sokolov

Chernivtsi, Bukovinian State Medical University,
Obstetrics and gynecology Department
4A, Chornomors'ka St. apt. 414, Chernivtsi 58022, Ukraine
tel: +380953878772,
e-mail: sokolov.postbox@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/jmbs06.05.051
UDC 616-089.8:[617,3+616,7
Tarasenko O. M., Zaborovskyi V. I.

Application of Biological Glue in Orthopedics and Traumatology

Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

The purpose of the study was to investigate the method of osteosynthesis using glues.

Materials and methods. The simplest and most effective method in the treatment of traumatological patients is a plaster fixing bandage of different variations. This is a conservative type of treatment. Also, a very common method in the treatment of orthopedic and traumatological patients is the surgical method. Modern high-tech methods of osteosynthesis require a thorough preoperative examination of the patient, conducting a 3D tomographic examination for intra-articular fractures, clear planning of the course of surgical intervention, electro optical probing techniques during the operation, the availability of tool kits for installing retainers, the ability to choose a retainer intraoperative in the size range. An orthopedic-traumatologist and the entire operating team need appropriate training. All operational fixation methods must provide adequate stability to maintain axis length and rotation.

Results and discussion. In the world practice, biological glues are used in such areas as abdominal surgery, neuro- and cardiac surgery, plastic and pediatric surgery, orthopedics and traumatology.

Cyanocrylate glues have undergone extensive experimental clinical testing. Positive characteristics of cyanoacrylate glues are the ability to glue living tissues in a humid environment, polymerization rate, autosterility, bactericidal, absence of histotoxicity, hemostatic effect. Another glue in the review is sulfacrylate. It can be used in patients of any age, starting from newborns, regardless of the pathogenesis of the disease. Venaseal glue, used by many authors to treat fistulas of the gastrointestinal tract. Widely used fibrin glues, such as Evicel, are used to achieve hemostasis and sealing in surgery, for example, in vascular operations, kidney resection and neurosurgical interventions, in the surgical treatment of distal hypospadias in children. BioGlue glue is designed to seal surgical sutures, thereby preventing fluids (exudate, lymph, urine, gastric juice) and / or air from leaking through them. It is also used in liver surgery.

At the moment, the use of bone cement is the most common auxiliary method for surgical interventions. But its side effects are very clear. Bone cement can cause the patient to die on the operating table or, in the postoperative period, in intensive care. This is due to an immediate or rapid allergic reaction. This situation is dangerous for humans. Biological glues are not so toxic and do not cause such allergic reactions

Conclusion. The search for new materials and techniques for consolidating bone fragments is one of the most important problems of modern medical science, namely orthopedics and traumatology.

Substances that are included in the biological glue must be bioinert, contain elements of strength (for holding fragments), looseness of the structure (for germination of capillaries between fragments), natural antibiotic (for antibiotic prevention), activators of hematopoiesis processes (for the fastest callus), organic and inorganic substances (for the building material of bone tissue).

Therefore, the desire to improve treatment and improve its results, in particular in orthopedics and traumatology, is the key to the development of modern medicine.

Keywords: biological glue, bone tissue, consolidation, orthopedics and traumatology.

Introduction. Modern orthopedics and traumatology have made a significant step in the approach to the treatment of bone fractures. But period of consolidation of bone fragments is quite long. Recovery can take up to six months or more. The longer period of immobilization is, the longer and more difficult recovery period is. Joints lose their mobility, muscles decrease their activity. Hypotension, as well as atony of muscle tissue, rigidity or contractures of joints are, unfortunately, undesirable effects in the absence of activity of the human body. Irreversible degenerative-dystrophic processes in the tissues of the musculoskeletal system can appear in 1.5 months. Such processes as osteoarthritis, joint contractures, osteoporosis and others disrupt the rhythm of normal human life. This, in the vast majority of percentages, leads to disability [1]. The most common phenomenon in traumatological patients is disability. Disability due to injuries of the musculoskeletal system in the last two decades has firmly held on to the third place after cardiovascular and oncological diseases.

The purpose of the work is to study the method of osteosynthesis using glue (biological glue).

Materials and methods. Immobilization, starting from an external plaster cast, ending with osteosynthesis, is a necessary method in the consolidation of a fracture, namely bone tissue. Mobility between bone fragments is a disorder of growth.

The simplest and most effective method in the treatment of traumatological patients is a plaster fixing bandage of different variations. The rate of bone fusion can last from 21 days to 2 months. The time period of consolidation varies due to various factors, such as: the peculiarity of the fracture and its complexity, the age of the patient and his concomitant diseases, the correctness of medical care and individual characteristics of the person. It is necessary to remember about the functional exchange of phosphates and calcium, vitamin D, parathyroid hormone and calcitonin. For example, the interstitial calcium content directly depends on the reabsorption of calcium from the intestine, its absorption with vitamin D, and renal excretion with parathyroid hormone. Parathyroid hormone also controls the level of plasma phosphates along with controlling the concentration of calcium.

Modern high-tech methods of osteosynthesis require a thorough preoperative examination of the patient, conducting a 3D tomographic examination for intra-articular fractures, clear planning of the course of surgical intervention, EOP techniques during the operation, the availability of tool kits for installing retainers, the ability to choose a retainer intraoperative in the size range. An orthopedic-traumatologist and the entire operating team need appropriate training.

All operational fixation methods must provide adequate stability to maintain axis length and rotation.

Results. At the end of 1958, the JSC (Association of orthopedists) formulated 4 treatment principles that were expected to improve the results of fracture treatment in general and the use of internal fixation in particular (Miller et al.1984). Now, it seems appropriate to test how well these four principles have stood the test of time. These principles are:

- anatomical reposition of bone fragments, especially in intra-articular fractures;
- stable internal fixation that meets local biomechanical requirements;
- preservation of blood supply to bone and soft tissue fragments using atraumatic surgical techniques;
- early active painless mobilization of muscles and joints adjacent to the fracture, preventing the development of fracture disease [3].

The main goal of osteosynthesis is to ensure strong fixation of the matched fragments until they are completely consolidated. Submerged osteosynthesis includes blocking and non-blocking rods, gamma rods, previously used DHS and DCS retainers, plates, screws, wire, and spokes. This method of fixing bone fragments is not always successful. A lot of false joints or signs of osteoreparation disorders are observed in almost all orthopedic clinics, as well as in fairly experienced orthopedic-traumatologists [4].

A wide variety of metal alloys used in plates, screws, rods and other structures, despite modern medicine, still periodically causes metal rejection, metallosis [5], allergic reactions and other ailments. The metal structure must be removed without fail after the fracture is consolidated. The minimum time is 6-8 months. And this is an additional operation and the subsequent recovery period of the patient. Of course, there are cases when metal structures remain for life. But these are special cases and causes of this choice.

Also, in some cases, during surgical interventions, bone cement is used, more often for joint replacement. This substance sometimes causes “bone cement implantation syndrome (BCIS)” after staging. BCIS is characterized by hypoxia and / or hypotension (with potential loss of consciousness), an immediate allergic reaction. It includes complications such as the cause of a pulmonary embolism. In 20% of cases of cement joint prosthetics, BCIS occurs, about 1% of which lead to cardiovascular collapse, which requires CPR. Therefore, BCIS is a potentially fatal complication of orthopedic surgery [6].

Each method has its own positive and negative feedback, its goal and method of helping with a particular pathology in the musculoskeletal system. Recently, as a simplification of the treatment of patients with injuries, additional methods of fixing skeletal bones has been proposed to introduce biological glue into the practice of orthopedics and traumatology.

Therefore, the current topic is the review of the use of biological glues in the medical field.

Cyanoacrylate glue created on the basis of a-cyanoacrylic acid esters: MK-2, Mk-6, MK-7, MK-7m, MK-8, MK-9, MK-14i. Undesirable properties are insufficient elasticity of the glue [7], which disrupts the functional activity of mobile organs, heat release during polymerization, which can sometimes lead to coagulation necrosis of tissue treated with cyanoacrylate. Cyanoacrylate is also used in abdominal surgery.

Sulfacrylate glue is a colorless transparent liquid consisting of ethyl-a-cyanoacrylate (binding component), butylacrylate (plasticizer) and sulfolanomethacrylate (anti-inflammatory, antimicrobial component). Sulfacrylate can be used in patients of any age, starting from newborns, regardless of the pathogenesis of the disease. There is adhesion to various tissues, almost everything except adipose tissue. Sulfacrylate is successfully used to fix bone grafts when closing defects in the bones of the skull. With the help of this glue composition, it is possible to ensure hemostasis of the spongy substance of bone tissue and reliable fixation of the bone fragment. Fixation occurs after 1 min, the graft is securely fixed to the bone tissue [8].

An important role was also played by the practical work of Professor V. T. Marchenko, who showed the wide possibilities of using glue in pediatric surgery

and neurosurgery, professor A. L. Krivoshapkin, who performed unique operations on brain vessels using Sulfacrylate [9, 10].

Venaseal (N-butyl-2-cyanoacrylate), USA, Indermil from Covidien and Histoacryl from TissueSeal. This glue is used by many authors to treat fistulas of the gastrointestinal tract. Cyanoacrylate glues are widely used in vascular surgery, and their effectiveness in this area has been confirmed by numerous experimental studies. Dr. Ulf Zirau and others have been using this glue for 7 years in practice on treated varicose veins [11].

Evicel fibrin glue, which contains thrombin and fibrinogen of human origin, is widely used to achieve hemostasis and sealing in surgery, such as vascular surgery, kidney resection, and neurosurgical interventions. There are experimental studies on the effectiveness of using Evicel fibrin glue in the surgical treatment of distal hypospadias in children [12].

BioGlue glue is an aqueous solution of purified bovine serum albumin and glutaraldehyde placed in separate containers of a double syringe. Surgical biological glue is designed to seal surgical sutures, thereby preventing the flow of fluids (exudate, lymph, urine, gastric juice) and / or air through them. A. V. Timoshenkova, M. V. Kuzmin, E. S. Katanov in the experiment of evaluating the biliostatic properties of modern topical hemostatic agents and the developed glue composition for medical purposes, including BioGlue, used in liver surgery, concluded that glue compositions, such as BioGlue, have higher adhesion and withstand a higher limit level of pressure compared to sponges and plates [13]. Therefore, it performs adhesive properties and functions.

Bio-glue lab. As a result of scientific and experimental studies, the possibility of obtaining a stable gel based on gelatin with a spiralized molecular structure and with varying degrees of destruction (low and high molecular weight), crosslinked with aldehydes as the basis of bio-artificial medical glues, has been proved for the first time. It has been experimentally proven that the use of glue helps to increase regenerative and reparative processes in tissues by increasing the number of cells and the growth of collagen, as well as that it is repeatedly biodegradable, biocompatible, non-toxic and pyrogenic. A distinctive feature of the developed glue is its ability to stop bleeding in conditions of high humidity without preparing the tissue surface before implantation. During the animal experiment, the use of fibrin glue “Bio-glue lab” for sealing gastrointestinal anastomoses showed absolute safety and high efficiency [14].

More than 10 years later, biological cement and Kryptonite-X glue appeared. This glue starts working when three components are mixed:

- Component A – Prepolymer (phenylisocyanate 73%), castor oil polyol 24% and 3% polypropylene carbonate;
- Component B – castor oil polyol 96%, 4% ricinolic acid and catalyst 1%;
- Component C – potassium carbonate 33% and barium sulfate 67%.

It is non-toxic, adopts bone properties, adhesive and osteoconductive. Unfortunately, this glue also has a negative property. The period of its formation and solidification is quite long, up to 30 minutes. But for modern orthopedics and traumatology, an example of biological cement is quite interesting [15].

Conclusion

1. One of the most important issues of treatment of traumatological and orthopedic patients is the rate of callus formation and fracture consolidation. The faster this process occurs, the faster the patient returns to the normal rhythm of life.
2. The search for new materials and techniques for consolidating bone fragments is one of the most important problems of modern medical science, namely orthopedics and traumatology. The materials must be biological, properly adapted to the tissues and not foreign to the human body in any way, because our body is alive and adequately perceives only such elements of being. Substances that are included in the biological glue must contain elements of strength (for holding fragments), looseness of the structure (for germination of capillaries between fragments), natural antibiotic (for antibiotic prevention), activators of hematopoiesis processes (for the fastest callus), organic and inorganic substances (for the building material of bone tissue).
3. There are enough experimental and insufficient clinical studies on the use of glues, especially in orthopedics and traumatology.

Perspective for further research. Therefore, further research and implementation of these technologies in practice is relevant prospects for further research in this area: we plan to work on the use of glues in orthopedics and traumatology in the experiment.

References

1. Tarasenko OM. Assessment of the consequences of spinal cord injury using the International Classification of functioning in the practice of medical and social expertise. *Ukrainian Neurosurg J*. 2016; 4: 13-17.
2. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* (2nd Edition). Philadelphia, PA: 2018. 1136 p.

3. Muller ME, Algover M, Schneider R, Wilinegger X. *A Guide to internal osteosynthesis*. Methodology recommended by the AO Group. Switzerland; 1996. 752 p.
4. Igli GG, Buryanova OA, Klimovitsky VG. *Traumatology and Orthopedics*. Textbook for students. higher medical educational institutions. Vinnitsa; Nova knyha: 2018. 408 p.
5. Samartsev VA, Kadintsev IV, Voluzhenkov EG. Posleoperatsionnye oslozhneniya metalloosteosinteza konechnostey [Postoperative complications of limb metal osteosynthesis]. *J Clin Med*. 2018; 35(3): 5-8. doi: 10.17816/pmj3535-8
6. So D, Dr. Yu C. Bone cement implantation Syndrome. Anesthesia Tutorial of the Week. Hong Kong; 2017 p. Available from: https://resources.wfsahq.org/atotw/bone-cement-implantation-syndrome/
7. Podoluzhny VI, Zaikov IN, Arinchev RS, Volodin VV, Solovenko SS. Istoriya kliniko-eksperimentalnogo primeneniya biologicheskikh i sinteticheskikh meditsinskikh kleev [History of clinical and experimental application of biological and synthetic medical glues]. *Biotechnologies in Medicine*. 2008; 3: 12-14.
8. Shchipitsyn SI, Shchirov VM, Tarasenko OM. Large scalped wound of the temporal-parietal-occipital region of the head in a child. *Ukr Neurosurg J.* 2007; 2: 64. doi: 10.25305/unj.130688
9. Tarasenko OM. *Khrebetno-spynnomozkova travma (klinichna epidemiolohiya, dovhostrokovi rezultaty likuvannya, medyko-sotsialna ekspertyza ta reabilitatsiya)* [Spinal cord injury (Clinical epidemiology, long-term results, treatment, medical and social expertise and rehabilitation). Abstr. Dr. Sci. (Med.). K; 2017. 38 s. [Ukrainian]
10. Poltoratskaya OV. Medychnyyi kley Sulfakrylat [Medical glue Sulfacrylate]. *Ukr Neurosurgical Journal*. 2014; 1: 66-69. [Ukrainian]. doi: 10.25305/unj.51538
11. Zirau U, Dr. Martell L, Lal W. Saphenion Science-7 years Venaseal – our experience of 2359 varicose veins. Berlin: Rostock; 2019. Available from: https://www.saphenion.de/
12. Kagantsov IM, Sizonov VV, Surov RV, Zadykyan RS, Svarich VG, Sannikov IA, et al. Pervyy opyt ispolzovaniya fibrinovogo kleya v khirurgicheskom lechenii gipospadii u detey [First experience of using fibrin glue in the surgical treatment of hypospadias in children]. *J Exp Clin Urolog*. 2021; 2: 118-123. [Russian]. doi: 10.29188/2222-8543-2021-14-2-118-123
13. Abdulaev EM. *Primenenie fibrinovogo kleya v profilaktike nesostoyatelnosti zheludochno-kishechnykh anastomozov* [Application of fibrin glue in the Prevention of failure of gastrointestinal anastomoses]. Abstr. PhDr. (Med.). M: 2017. 22 p. [Russian]
14. Timoshenkova AV, Kuzmin MV, Katanov ES. Otsenka biliostaticheskikh svoystv sovremennykh topicheskikh gemostaticheskikh sredstv, primenyaemykh v khirurgii pecheni [Evaluation of biliostatic properties of modern topical hemostatic agents used in liver surgery]. *Perm Med J*. 2018; 1(35): 102-107. doi: 10.17816/pmj351%25p
15. Cristea S, Groseanu F, Prundeanu A, Predescu V, Gavrila M, Gartonea D, et al. A new approach in the minim-invasive treatment of fracture. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2012; 22(4): 283-287.

УДК 616-089.8:[617,3+616,7

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ КЛЕЕВ В ОРТОПЕДИИ И ТРАВМАТОЛОГИИ

Тарасенко О. Н., Заборовский В. И.

Резюме. *Цель:* исследовать метод остеосинтеза с помощью биологических клеев.

Материалы и методы. Проведены систематический поиск и анализ литературы по проблеме использования в ортопедии и травматологии биологических клеев при проведении современных высокотехнологических методов остеосинтеза.

Результаты. Широкую экспериментальную клиническую апробацию прошли цианокрилатные клеи, положительными характеристиками которых являются способность склеивать живые ткани во влажной среде, скорость полимеризации, аутостерильность, бактерицидность, отсутствие гистотоксичности, гемостатическое действие. Сульфакрилат применяется для лечения свищей желудочно-кишечного тракта у пациентов любого возраста, начиная от новорожденных, независимо от патогенеза заболевания. Фибриновый клей Venaseal применяется для достижения гемостаза и герметизации в хирургии, например при операциях на сосудах, при резекции почки и нейрохирургических вмешательствах, при хирургическом лечении дистальной гипоспадии у детей. Клей BioGlue предназначается для герметизации хирургических швов, тем самым предотвращая протекание через них жидкости (экссудат, лимфа, моча, желудочный сок) и / или воздуха, также применяется в хирургии печени.

В настоящее время применение костного цемента является самым распространенным вспомогательным методом при хирургических вмешательствах. Однако его побочные эффекты могут привести к летальному исходу больного на операционном столе или в послеоперационном периоде в реанимации вследствие аллергической реакции немедленного или замедленного типа. Применение в хирургической практике биологических клеев является предпочтительным из-за их низкой токсичности и выраженности аллергических реакций, и соответственно меньшего количества осложнений.

Выводы. Поиск новых материалов и техник для консолидации костных отломков является одной из важнейших проблем современной медицинской науки, а именно ортопедии и травматологии.

Вещества, входящие в биологический клей, должны быть биоинертными, содержать элементы прочности (для удержания отломков), рыхлости структуры (для возможности прорастания капилляров между обломками), иметь свойства природного антибиотика (для антибиотико-профилактики), активаторов процессов гемопоэза (для быстрого формирования костной мозоли), содержать органические и неорганические вещества (как строительного материала костной ткани).

Ключевые слова: биологический клей, костная ткань, консолидация, ортопедия и травматология.

УДК 616-089.8:[617,3+616,7

ЗАСТОСУВАННЯ БІОЛОГІЧНИХ КЛЕЇВ В ОРТОПЕДІЇ ТА ТРАВМАТОЛОГІЇ

Тарасенко О. М., Заборовський В. І.

Резюме. *Мета:* дослідити метод остеосинтезу за допомогою біологічних клеїв.

Матеріали та методи. Проведено систематичний пошук і аналіз літератури з проблеми використання в ортопедії і травматології біологічних клеїв при проведенні сучасних високотехнологічних методів остеосинтезу.

Результати. Широку експериментальну клінічну апробацію пройшли ціанокрілатні клеї, позитивними характеристиками яких є здатність склеювати живі тканини у вологому середовищі, швидкість полімеризації, аутостерильність, бактерицидність, відсутність гістотоксичності, гемостатична дія. Сульфакрілат застосовується при лікуванні свищів шлунково-кишкового тракту у пацієнтів будь-якого віку, починаючи від новонароджених, незалежно від патогенезу захворювання. Фібриновий клей Venaseal застосовується для досягнення гемостазу і герметизації в хірургії, наприклад, при операціях на судинах, при резекції нирки і нейрохірургічних втручаннях, при хірургічному лікуванні дистальної гіпоспадії у дітей. Клей BioGlue призначається для герметизації хірургічних швів, тим самим запобігаючи протікання через них рідини (ексудат, лімфа, сеча, шлунковий сік) і / або повітря, також застосовується в хірургії печінки.

В даний час застосування кісткового цементу є найпоширенішим допоміжним методом при хірургічних втручаннях. Однак його побічні ефекти можуть викликати смерть хворого на операційному столі або в післяопераційному періоді в реанімації внаслідок алергічної реакції негайного або уповільненого типу. Застосування в хірургічній практиці біологічних клеїв є більш перспективним через їх низьку токсичність і вираженість алергічних реакцій, і відповідно меншої кількості ускладнень.

Висновки. Пошук нових матеріалів і технік для консолідації кісткових уламків є однією з найважливіших проблем сучасної медичної науки, а саме ортопедії і травматології.

Речовини, що входять до складу біологічних клеїв, повинні бути біоінертними, містити елементи міцності (для утримання відламків), пухкості структури (для можливості проростання капілярів між уламками), мати властивості природного антибіотика (для антибіотико-профілактики), активаторів процесів гемопоезу (для швидкого формування кісткової мозолі), містити органічні і неорганічні речовини (як будівельного матеріалу кісткової тканини).

Ключові слова: біологічний клей, кісткова тканина, консолідація, ортопедія та травматологія.

ORCID and contributionship:

Tarasenko M. Oleh: 0000-0001-9152-179X [A,C,E,F]

Zaborovskyi I. Viacheslav: 0000-0002-1285-5001 [B,D]

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

CORRESPONDING AUTHOR

Viacheslav I. Zaborovskyi

Petro Mohyla Black Sea National University
Medical faculty, Department of Surgical Disciplines
4E, apt. 59, Architectora Starova Str., Mykolaiv 54002, Ukraine
tel: +380636073733, e-mail: pan.zaborovskiy@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/jmbs06.05.056
УДК 616.72-002:615.8
Турицька Т. Г., Вінник О. О., Снісар О. С.

ФУНКЦІОНАЛЬНА АРТРАЛГІЯ КОЛІННОГО СУГЛОБУ ЯК КОМПЛЕКСНА ПРОБЛЕМА В СИСТЕМІ СУЧАСНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ

Дніпровський національний університет ім. Олеся Гончара, Дніпро, Україна

Мета: провести пошук та проаналізувати дані сучасних джерел інформації щодо особливостей виникнення та проявів болю в ділянці колінного суглоба та підходів до лікування.

Матеріали і методи дослідження. У роботі представлено аналіз та узагальнення сучасної науково-методичної літератури вітчизняних і зарубіжних авторів за даними мережі Інтернет та сервісу Google Scholar стосовно особливостей виникнення артралгії колінного суглоба та супутніми проявами даного порушення (біль у спині, порушення постави тощо).

Результати та висновки. У статті було проведено аналіз сучасних поглядів на виникнення і розвиток процесу больового синдрому в області колінного суглоба. Були проаналізовані джерела за запитом в сервісі Google Scholar, де переважна більшість публікацій, описують больовий синдром в області колінного суглоба і підходи до його лікування після виникнення анатомічних змін структур кісткових і м'якотканинних структур або після проведених хірургічних втручань. Так, превалюючим підходом є призначення нестероїдних протизапальних препаратів в комбінації з хондропротекторами. На думку авторів статті, даний підхід до лікування болю в області колінного суглоба не враховує однієї з головних складових виникнення артралгії – м'язового дисбалансу, як на локальному рівні нижніх кінцівок, так і м'язово-фасціальних ланцюгів. Відповідно до теорії м'язових ланцюгів, дислокація кісток, які формують колінний суглоб, призводить до нерівномірності завантаження на метафізарний відділи стегнової і великогомілкової кісток, що призводить до виникнення порушення кровообігу і в подальшому призводить до виникнення дегенеративно-дистрофічних захворювань. Розуміння цієї складової патогенезу може дати фахівця в галузі фізичної терапії більш обґрунтований підхід до розробки збалансованої тактики лікування, спрямована на усунення первинний причини формування больового синдрому.

Ключові слова: колінний суглоб, функціональна артралгія, біль, м'язовий дисбаланс, задня поверхнева лінія.

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. За даними ВООЗ близько 4 % населення земної кулі страждає різними захворюваннями суглобів та хребта та посідають четверте місце після хвороб кровообігу, дихання і травлення [1]. Поширеність захворювань сегментів опорно-рухового апарату пов'язана з пасивним способом життя населення, низьким рівнем фізичної активності та психосоціальними чинниками [2]. Біль у коліні зачіпає приблизно 25% дорослого населення, а його поширеність збільшилася майже на 65% за останні 20 років, що становить близько 4 мільйонів відвідувань первинної медико-санітарної допомоги щорічно [3]. Саме колінні суглоби часто піддаються впливу сильних перевантажень, що пов'язано з тим, що кістки, які складають колінний суглоб мають численні точки кріплення для м'язів і сухожилок, які формують численні бурси. Інша причина полягає в тому, що специфічний суглоб надколінника і стегнової кістки (надколінно-стегновий суглоб) є частиною колінного суглоба. Значне функціональне навантаження на суглоби, запальні захворювання, відкладення солей, ендокринні патології, неврологічні проблеми, зайва вага – все це може призводити до виникнення функціональної артралгії. Тож не дивно, що зі скаргами на болі в коліні, а згодом і спини, щодня до лікарів звертаються сотні пацієнтів. Такі хворі повинні бути ретельно обстежені, що дозволить встановити причини артралгії та призначити правильне лікування та терапію. В першу чергу, при оцінці функціонального стану колінного суглоба та встановлення точного діагнозу вимагає знання анатомії колінного суглоба, загальних характеристик болю та супутні прояви/порушень при травмах коліна та особливостей, які часто зустрічаються при болю в коліні, а також спеціальних навичок фізичного огляду [4]. Тому, ефективність фізичної реабілітації залежить від правильної оцінки функціональних порушень колінного суглоба, стану його структурних елементів, зокрема хряща та зв'язкового апарату, стану хребта та постави тощо [5].

Мета роботи – провести пошук та проаналізувати дані сучасних джерел інформації щодо особливостей виникнення та проявів болю в ділянці колінного суглоба та підходів до лікування.

Матеріали і методи дослідження. У роботі представлено аналіз та узагальнення сучасної науково-методичної літератури вітчизняних і зарубіжних авторів за даними мережі Інтернет та сервісу Google Scholar стосовно особливостей виникнення артралгії колінного суглоба та супутніми проявами даного порушення (біль у спині, порушення постави тощо).

Результати дослідження та їх обговорення. За Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ-10) артралгія (arthralgia) має код М 25,5 – біль в суглобі, а за Міжнародною класифікацією функціонування (МКФ) – b710-b729 Функції суглобів та кісток [6].

При використанні сервісу Google Scholar за запитом «артралгія колінного суглобу, knee pain» були проаналізовані посилання на джерела інформації за період 2017 -2021 рр [7-8]. Більшість посилань містить спогади про лікування болю при остеоартрозі, остеоартриті колінного суглобу, тобто випадки коли вже є анатомічні зміни структур, що формують суглоб. Так за визначенням, остеоартроз чи деформуючий остеоартроз – дегенеративне захворювання суглобів, яке супроводжується змінами хрящової тканини на тлі механічного перевантаження та порушення суглобових поверхонь, що призводить до деформації й дисфункції переважно опорних суглобів (колінних, кульшових, гомілковоступневих) [9]. За думкою K. Levit, причиною ессенціального артрозу будь якої локалізації перш за все є порушення мікроциркуляції [10].

Остеоартрит (ОА) є найбільш поширеною формою артриту, яка характеризується руйнуванням суглобового хряща, запаленням синовіальної оболонки та ремоделюванням субхондральної кістки. Колінний суглоб є найпоширенішою локалізацією ОА, і ОА колінного суглоба найбільш часто вражає людей старше 50 років. Крім того, ОА є основною причиною болю у літніх людей, хронічний біль у стегні та коліні призводить до інвалідності. Останні оновлені рекомендації 2019 року по лікуванню пацієнтів з ОА колінних суглобів, представлені Європейським товариством по клінічним та економічним аспектам остеопорозу, остеоартриту і захворювань опорно-рухового апарату (ESCEO), включають 15 рекомендацій по лікуванню та оновлений покроковий алгоритм для менеджменту пацієнтів з ОА колінного суглоба, що забезпечує практичне керівництво для лікаря у світлі останніх даних про ефективність та безпеку препаратів згідно з даними недавніх досліджень. Алгоритм ESCEO підкреслює збереження важливості нефармакологічних втручань протягом усього періоду лікування ОА [11-12].

Певна кількість джерел присвячена лікуванню болю після ендопротезування колінного суглоба [13].

Отже, при огляді сучасних джерел інформації, ми не змогли знайти достатнього обґрунтування виникнення болю в колінному суглобу без значних структурних змін, також алгоритму його лікування. При цьому не вдається виявити запальний симптомокомплекс, властивий артриту. Як правило, артралгії є передвісником органічного ураження суглобів з розвитком у подальшому артриту або артрозу. Артралгії мають летючий характер, при відсутніх об'єктивних симптомах ураження суглобів [14].

Болі в суглобах (артралгії) – досить часта причина звернення пацієнтів як до лікарів загальної практики, так і до фахівців вузького профілю (фізичних терапевтів, ортопедів-травматологів). Так формування порушення може відбуватися за різних причин. Артралгія може бути зумовлена органічними (запальними, дистрофічними) змінами в суглобі та навколишніх м'яких тканинах, функціональними нейросудинними порушеннями [15]. Може проявлятися при хворобах суглобового апарата (артрит, артроз, захворювання м'яких періартикулярних тканин) та при інших патологічних процесах (алергічний синдром, інфекційні захворювання, хворобах крові, нервової, ендокринної систем тощо) [16]. Причиною артралгії можуть стати зайва вага або травми: перелом, вивих, розрив зв'язки або сухожилля. Артралгія може бути спонтанною та зумовленою рухом, локалізованою в 1–2 суглобах, або у багатьох суглобах (поліартралгія). Можливими симптомами є біль (іноді пульсуючий), почервоніння, набряк, відчуття підвищення температури в суглобі та порушення функціональних рухів у суглобі [17, 18]. Функціональна артралгія має, як правило, невизначений ритм, різну інтенсивність, може підсилюватися при психоемоційному напруженні, зникати під час сну, супроводжуватися вазомоторними розладами, парестезією [17, 19]. Артралгії різняться взаємозв'язком з певним типом руху (як правило, це компенсуючі рухи, що будуть полегшувати відчуття болю у коліні та змінювати поставу людини). Разом з тим артралгії можуть бути і самостійним проявом захворювання, коли протягом тривалого часу, крім болю, будь-яких органічних змін в суглобах не відбувається. Для функціональних артралгій характерно виникнення болю вночі або під час роботи чи занять в школі. У більшості випадків біль виникає у великих суглобах (плечовому, ліктьовому, кульшовому, колінному), набагато рідше патологічний процес зачіпає дрібні суглоби (міжфалангові, променезап'ясткові,

гомілковостопні). Статистичні дані свідчать, що у кожного п'ятого, хто звернувся за медичною допомогою до лікаря загальної практики, має місце суглобовий синдром тої чи іншої міри вираженості [18].

На наш погляд, найбільш відповідним поясненням виникненню функціонального болю в колінному суглобі є фаціальна теорія, згідно з якою біль у колінному суглобі може бути також спровокована напруженістю поверхневої задньої лінії (ПЗЛ) [20]. Відомо, що ПЗЛ є однією із найбільш важливих ліній, яка, в основному, регулює поставу та рухи у сагітальній площині, або обмежуючи рух вперед (згинання), або посилюючи рух назад (випрямлення) у випадку невірного функціонування. Поверхнева задня лінія при розігнути колінних суглобах функціонує як суцільна лінія міофасціального взаємозв'язку, об'єднуючи всю задню поверхню тіла від підошви стопи до апоневрозу та далі – до надбрівних дуг. Міофасціальні структури з'єднують фасцію черепа від надбрівних дуг, через потиличний бугор, крижово-поперекову фасцію / м'яз, що випрямляє хребет, потім – крижова кістка, крижово-бугрову зв'язку, сідничний бугор, м'язи-згиначі колінного суглоба, литкові м'язи з підошовної фасцією та фалангами пальців ніг. Напруження, натяг (позитивний та негативний), травма та рухи, як правило, передаються на усі структури по цій лінії. На шляху ПЗЛ, або так званого «анатомічного потягу», можуть виникати перешкоди у вигляді блоків, спайок та затискачів, що впливає на рух по всій лінії – саме тому біль в шиї часто пов'язана з плоскостопістю або нерозтягнутим підколінним сухожилком [21].

Найбільш часті порушення, пов'язані із задньої поверхневої лінією, це: гіперрозгинання колін; посилення поперекового лордозу; скорочення підколінних м'язів; перерозгинання шийного відділу. Якщо ця лінія коротка, вона перешкоджає згинанню корпусу вперед: наприклад, коли людина не може дотягнутися руками до пальців ніг, не згинаючи коліна. Адже структури сполучної тканини працюють синхронно, створюючи плавний і збалансований рух й поставу, яка підтримує рівновагу та прямий контакт між усіма частинами тіла. Так, у частинах тіла, які заблоковані (де м'язи заблоковані або в статичному режимі, або у режимі короткого блокування), можемо спостерігати як скелетні частини зміщуються із свого звичного положення. Це призводить до потоншення позаклітинного матриксу (базальної пластини) та злипання мембран. Колагенові волокна фасції накопичуються, стають більш жорсткими та блокуються від перевантаження чи поганої рухливості. Як наслідок, маємо розрідження базальної пластини; клітини в цій зоні не отримують достатнього живлення та зволоження, що призводить до стану захворювання і далі усе повторюється наново (порочне коло). Важливо відзначити, що дисфункції можуть виникати в будь-якому місці вздовж фасціальної лінії і що вони можуть створювати біль або симптоми далеко від джерела. Початковою та самою вразливою точкою у поверхневій задній лінії є підошовна зв'язка під склепінням стопи. Проблеми, які починаються саме у цьому місці, часто поширюються далі: колінний суглоб, кульшовий, хребет. Зниження гнучкості підколінного сухожилку може призвести до безлічі травм опорно-рухового апарату, включаючи біль у попереку, розтягнення сухожиль та біль у колінному суглобі [22]. Тому своєчасні профілактика та лікування стопи та колінного суглобу є вкрай важливими, особливо для організму, який активно росте та розвивається. Дуже важливо працювати уздовж усієї поверхневої задньої лінії, що допомагає тілу досягти належного балансу та постави [20].

Існування неперервності між фасціями та м'язами, які можуть бути анатомічно віддаленими один від одного, на сьогодні підкреслюється багатьма дослідниками [22-24]. То ж не є дивним зв'язок між суглобовим болем та болем у хребті [25-27]. Інші симптоми, такі як набряклість суглобів або ранкова скутість, можуть бути ознакою того, що біль у спині викликана станом, який впливає на суглоби, а не безпосередньо напругою м'язів.

Біль у спині є і, ймовірно, й надалі залишатиметься в центрі уваги багатьох лікарів через глибокий вплив, який він робить на життя пацієнта сьогодні. Функції погіршуються, повсякденне життя змінюється з урахуванням болю в спині, а якість життя страждає.

Біль у попереку – це основне супутнє порушення при функціональній артралгії колінного суглоба, що може посилити біль у коліні та інвалідність індивіда. Ряд досліджень вказує на те, що одночасний біль у спині асоціюється із симптомами остеоартрозу колінного суглоба та інвалідністю [28-31]. Тому, більш глибоке розуміння взаємодії болю в спині та болю в колінному суглобі допомогло б клініцистам та фізіотерапевтам з'ясувати, кому саме можуть бути більше користі спільні втручання, спрямовані на лікування та реабілітацію болю в спині з метою покращення рівня інвалідності осіб з остеоартрозом колінного суглоба. Останнім часом були запропоновані два можливі механізми такої взаємодії. По-перше, біль у спині може безпосередньо викликати навантаження на колінний суглоб через кінетичний ланцюг, так званий колінно-хребетний синдром, що посилює біль у коліні [32, 33]. По-друге, біль у спині може бути маркером внутрішньо вищого рівня болю в колінному суглобі [34] та генералізованих станів болю в суглобах [28]. Нещодавно запропонований третій

механістичний дескриптор, ноципластичний біль або поєднання з ноцицептивним болем може бути придатним для опису цих станів [35].

Таким чином, сама концепція міофасціальних ліній – це чудовий спосіб зрозуміти, як функціонує організм, та як можна оптимізувати реабілітаційні заходи для збільшення мобільності та функціональності організму в цілому.

Висновки

1. Біль у колінному суглобі може бути обумовлена не тільки дегенеративно-дистрофічними змінами в кістках, але й може бути пов'язана із м'язовим дисбалансом задньої поверхневої лінії.
2. Враховуючи явище м'язового дисбалансу, розробка програми реабілітації при болю в колінному суглобі повинна включати в себе не лише використання локальних засобів, а й враховувати вплив на відповідні рефлекторні ділянки в області хребта.
3. Виникаючі дегенеративно-дистрофічні процеси у кістках, які входять до структури колінного суглобу, можуть бути викликані їх дислокацією в наслідок м'язового дисбалансу, а саме: вкороченням фасцій задньої поверхні стегна, що призводить до дорзального зміщення кісток гомілки та нерівномірного навантаження під час руху в колінному суглобі.
4. Неконтрольоване та самовільне використання знеболюючих засобів хворими при болю в колінному суглобі може згладжувати клінічну картину та знижувати ефективність реабілітаційних заходів, що проводяться.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи складні та не до кінця визначені етіологічні та патогенетичні фактори, подальші дослідження потребують розробки комплексних реабілітаційних заходів, спрямованих не тільки на усунення клінічних проявів функціональної артралгії колінного суглобу, а також на ліквідацію негативного впливу факторів, що викликають порушення постави та м'язового дисбалансу.

References

1. Kazymyrko VK, Kovalenko VN. *Revmatologyya* [Rheumatology]. Uchebnoe posobye dlya vrachey v voprosakh y otvetakh. Donetsk, 2009. 626 p. [Russian]
2. Manoylenko TS, Kyrychenko AG, Revenko IL. *Demografiya i stan zdorov'ya naselennya Ukrayiny ta regionalni osoblyvosti: analityko-statystychnyy posibnyk* [Demographics and health status of the population of Ukraine and regional features: Analytical and statistical manual]. Pid red VM Kovalenka, VM Kornatskogo. K; 2012. 211 p. [Ukrainian]
3. Bunt CW, Jonas CE, Chang JG. Knee Pain in Adults and Adolescents: The Initial Evaluation. *Am Fam Physician*. 2018; 98(9): 576-585. PMID: 30325638
4. Calmbach WL, Hutchens M. Evaluation of patients presenting with knee pain: Part I. History, physical examination, radiographs, and laboratory tests. *Am Fam Physician*. 2003; 68(5): 907-12. PMID: 13678139
5. Novikova PP, Doroshenko BV, Kitsak YaM. Pryntsypy fizychnoyi reabilitatsiyi khvorykh iz travmoyu kolinnogo sugloba pislya provedennya artroskopichnogo operatsiynogo vtruchannya [Principles of physical rehabilitation of patients with injury of the knee joint after conducting arthroscopic operational intervention]. *Medsestrynstvo*. 2018; 1: 44-47. [Ukrainian]
6. MOZ Ukraine. Mizhnarodna klasyfikatsiya funktsionuvannya, obmezhen zhyttyediyalnosti ta zdorov'ya. [Ukrainian]. Available from: https://moz.gov.ua/mkf
7. Oshlyanskaya EA, Omelchenko LI, Lyudvik TA. K voprosu differentsialnoy diagnostiki sustavnogo sindroma u detey: paraneoplasticheskiy artrit [On the question of differential diagnostics of articular syndrome in children: paraneoplastic arthritis]. *Perinatolog Pediatr*. 2017; 2(70): 121-125. [Russian]. doi: 10.15574/PP.2017.70.121
8. Khaled O, Karpinska OD. Osteoartroz kolinnoho suhloba. Etiolohiya, likuvannya, reabilitatsiya (analitychnyi ohlyad literatury) [Osteoarthritis of the knee joint. Etiology, treatment, rehabilitation (analytical review of the literature)]. *Travma.* 2021; 22(3): 5-11.[Ukrainian]. doi: 10.22141/1608-1706.3.22.2021.236317
9. Gorodynskyy S, Khrystych T, Teleki Ya, Gontsaryuk D. Osoblyvosti fizychnoyi reabilitatsiyi khvorykh na osteoartroz (poglyad spetsialista) [Features of physical rehabilitation of patients with osteoarthritis (specialist's opinion)]. *Molodyy vchenyy*. 2020; 5(81), 48-50. [Ukrainian]. doi: 10.32839/2304-5809/2020-5-81-10
10. Levyt K, Zakhse Y, Yanda V. *Manualnaya medytsyna* [Manual medicine]. M: Meditsina; 1993. 512 s. [Russian]
11. Golovach IYu, Egudina ED, Ter-Vartanyan SKh. Taktika vedeniya patsientov s osteoartritom kolennogo sustava v sootvetstvii s rekomendatsiyami sovremennykh meditsinskikh obshchestv: aktsent na ESCEO - 2019 [Management of patients with knee osteoarthritis in accordance with the recommendations of the modern medical societies: focus on ESCEO 2019]. *Travma*. 2019; 20(4): 23-38. [Russian]. doi: 10.22141/1608-1706.4.20.2019.178743
12. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects

of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019; 49 (3): 337-350. PMID: 31126594. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008

13. Kostohryz Yu, Kostohryz O, Herasymenko S, Babko A. Klinichni rezultaty endoprotezuvannya kolinnoho suhloba u khvorykh na revmatoyidnyy artryt [Clinical results of the endoprosthetics of the knee joint in patients with rheumatoid arthritis]. *Multidisziplinäre Forschung: Perspektiven, Probleme und Muster*. 2021; 2021: 88-94. [Ukrainian]. doi: 10.36074/logos-09.04.2021.v2.28
14. van der Helm-van Mil A, Landewé RBM. The earlier, the better or the worse? Towards accurate management of patients with arthralgia at risk for RA. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79 (3): 312-315. PMID: 31915123. PMCID: PMC7034346. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216716
15. Kozhevnykov AN, Pozdeeva NA, Konev MA, Novyk GA. Nekotorye klynyko-epydemyologycheskye aspekty artralgyy detskogo vozrasta [Some clinical and epidemiological aspects of childhood arthralgias]. *Dni revmatologyy v Sankt-Peterburge-2019*. 2019. p. 133-134. [Russian]
16. Chychasova NV. Dyfferentsyalnaya dyagnostyka pry porazhenyy sustavov y pozvonochnyka [Differential diagnosis for joint and spinal lesions]. *Sovremennaya revmatologyya.* 2020; 14 (2), 14-19. [Russian]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-14-19
17. Gandzha IM, Kovalenko VM, Lysenko GI, Svintsitskyy AS. *Revmatologiya* [Rheumatology]. K; 1996. 304 p. [Ukrainian]
18. Trypolka SA, Blagoveshchenskaya AV. Dyfferentsyalnaya dyagnostyka sustavnogo syndroma v praktyke semeynogo vracha [Differential diagnosis of articular syndrome in the practice of family doctor]. *Ukrayinskyy terapevtychnyy zhurnal*. 2011; 2: 73-78 [Russian]
19. Granko N. Profesiyni zakhvoryuvannya vykonavtsiv sportyvnykh balnykh tantsiv ta shlyakhy yikh poperedzhennya u starshykh pidlitkiv [Professional diseases of artists of sports ballroom dancing and ways of their warnings from older teenagers]. *Vytoky pedagogichnoyi maysternosti*. 2014; 14: 41-46 [Ukrainian]
20. Myers TW. *Anatomy Trains: Myofascial Meridans for Manual and Movement Therapists*. 4th Revised edition. London: Elsevier Health Sciences; 2020, 378 p.
21. Myers TW. Tension-Dependent Structures in a Stretch-Activated System. *Bodywork and Movement Therapies*. 2019; 24(1). PMID: 31987532. doi: 10.1016/j.jbmt.2019.12.001
22. Williams W, Selkow NM. Self-Myofascial Release of the Superficial Back Line Improves Sit-and-Reach Distance. *J Sport Rehabil*. 2019; 18; 29(4): 400-404. PMID: 30860410. doi: 10.1123/jsr.2018-0306
23. Fascia Lines are the intersections of the body. Available from: https://fasciaguide.com/treatment/fascia-lines-the-intersections-of-the-body/
24. Joshi DG, Balthillaya G, Prabhu A. Effect of remote myofascial release on hamstring flexibility in asymptomatic individuals - A randomized clinical trial. *J Bodyw Mov Ther.* 2018; 22 (3): 832-837. PMID: 30100320. doi: 10.1016/j.jbmt.2018.01.008
25. Casiano VE, Dydyk AM, Varacallo M. Back Pain. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 30844200
26. Pagán CN. Joint Problems and Low Back Pain. Available from: https://www.webmd.com/back-pain/back-pain-joint-problems
27. Guérard O, Dufort S, Forget Besnard L, Gougeon A, Carlesso L. Comparing the association of widespread pain, multi-joint pain and low back pain with measures of pain sensitization and function in people with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2020; 39 (3): 873-879. PMID: 31713734. doi: 10.1007/s10067-019-04828-3
28. Suri P, Morgenroth DC, Kwoh CK, Bean JF, Kalichman L, Hunter DJ. Low back pain and other musculoskeletal pain comorbidities in individuals with symptomatic osteoarthritis of the knee: data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Care Res*. 2010; 62: 1715-1723. PMID: 20799265. PMCID: PMC2995827. doi: 10.1002/acr.20324
29. Wolfe F. Determinants of WOMAC function, pain and stiffness scores: evidence for the role of low back pain, symptom counts, fatigue and depression in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *Rheumatology*. 1999; 38: 355-361. PMID: 10378714. doi: 10.1093/rheumatology/38.4.355
30. Calders P, Van Ginckel A. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018; 47: 805-813. PMID: 29157670. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.016
31. Iijima H, Suzuki Y, Aoyama T, Takahashi M. Interaction between low back pain and knee pain contributes to disability level in individuals with knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2018; 26(10): 1319-1325. PMID: 30003966. doi: 10.1016/j.joca.2018.06.012
32. Murata Y, Takahashi K, Yamagata M, Hanaoka E, Moriya H. The knee-spine syndrome. Association between lumbar lordosis and extension of the knee. *J Bone Joint Surg Br*. 2003; 85: 95-99. PMID: 12585585. doi: 10.1302/0301-620X.85B1.13389

33. Tsuji T, Matsuyama Y, Goto M, Yimin Y, Sato K, Hasegawa Y et al. Knee-spine syndrome: correlation between sacral inclination and patellofemoral joint pain. *J Orthop Sci*. 2002; 7: 519-523. PMID: 12355123. doi: 10.1007/s007760200092
34. Natvig B, Bruusgaard D, Eriksen W. Localized low back pain and low back pain as part of widespread musculoskeletal pain: two different disorders? A cross-sectional population study. *J Rehabil Med*. 2001; 33: 21-25. PMID: 11480465. doi: 10.1080/165019701300006498
35. Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico JA, Rice AS ,et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016; 157: 1382-1386. PMID: 26835783. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000507

УДК 616.72-002:615.8

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АРТРАЛГИЯХ КОЛЕННОГО СУСТАВА КАК КОМПЛЕКСНАЯ ПРОБЛЕМА В СИСТЕМЕ СОВРЕМЕННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Турицкая Т. Г., Винник А. А., Снисар Е. С.

Резюме. *Цель:* провести поиск и проанализировать данные современных источников информации об особенностях возникновения и проявлений боли в области коленного сустава и подходов к лечению.

Материалы и методы исследования. В работе представлен анализ и обобщение современной научно-методической литературы отечественных и зарубежных авторов по данным сети Интернет и сервиса Google Scholar относительно особенностей возникновения артралгии коленного сустава и сопутствующими проявлениями данного нарушения (боль в спине, нарушение осанки и т.д.).

Результаты исследования и их обсуждение. В статье был проведен анализ современных взглядов на возникновение и развитие процесса болевого синдрома в области коленного сустава. Были проанализированы источники по запросу в сервисе Google Scholar, где подавляющее большинство публикаций, описывают болевой синдром в области коленного сустава и подходы к его лечению после возникновения анатомических изменений структур костных и мягкотканных структур или после проведенных хирургических вмешательств. Так, превалирующим подходом является назначение нестероидных противовоспалительных препаратов в комбинации с хондропротекторами. По мнению авторов статьи, данный подход к лечению боли в области коленного сустава не учитывает одной из главных составляющих возникновения артралгии – мышечного дисбаланса, как на локальном уровне нижних конечностей, так и мышечно-фасциальных цепей. Согласно теории мышечных цепей, дислокация костей, формирующих коленный сустав, приводит к неравномерности загрузки на метафизарные отделы бедренной и большеберцовой костей, что приводит к возникновению нарушения кровообращения и в дальнейшем приводит к возникновению дегенеративно-дистрофических заболеваний. Понимание этой составляющей патогенеза может дать специалисту в области физической терапии более обоснованный подход к разработке сбалансированной тактики лечения, направленная на устранение первичной причины формирования болевого синдрома

Ключевые слова: коленный сустав, функциональная артралгия, боль, мышечный дисбаланс, задняя поверхностная линия.

UDC 616.72-002:615.8

Functional Arthralgies of Knee Joint as a Complex Problem in the Modern Rehabilitation System

Turitska T. G., Vinnyk O. O., Snisar O. S.

Abstract. *The purpose of the study* was to search for and analyze data from modern sources of information on the features of the occurrence and manifestations of pain in the knee joint and approaches to treatment.

Materials and methods. The paper presents an analysis and generalization of modern scientific and methodological literature of domestic and foreign authors according to the Internet and Google Scholar service on the peculiarities of arthralgia of the knee joint and concomitant manifestations of this disorder (back pain, posture, etc.).

Results and discussion. The article analyzed modern views on the occurrence and development of the process of pain syndrome in the knee joint. Sources on request in the Google Scholar service were analyzed, where the overwhelming majority of publications are described by pain slander and approaches to its treatment after the occurrence of anatomical changes in the structures of bone and soft-wound structures or after surgical interventions. Thus, the prevailing approach is the purpose of non-steroidal anti-inflammatory drugs in combination with chondroprotectors. According to the authors of the article, this approach to the treatment of pain in the area of the knee joint does not take into account one of the main components of the occurrence of arthralgia – muscle imbalance, both at the local level of the lower extremities and muscular-fascial chains. According to the theory of muscular chains, the dislocation of bones forming the knee joint leads to uneven

loading of the femoral and tibial bones to the metaphizar deposits, which leads to a circulatory disorder and further leads to degenerative-dystrophic diseases. Understanding this component of pathogenesis can give a specialist in physical therapy and ergotherapy a more informed approach to the development of balanced treatment tactics aimed at eliminating the primary causes of pain syndrome.

Conclusion. Pain in the knee joint can be caused not only by degenerative-dystrophic changes in the bones, but also can be associated with muscle imbalance of the posterior surface line. The development of a rehabilitation program for knee pain should include not only the use of local remedies, but also take into account the impact on the relevant reflex areas in the spine. Emerging degenerative-dystrophic processes in the bones that are part of the structure of the knee joint can be caused by their dislocation due to muscle imbalance. Uncontrolled and unauthorized use of analgesics by patients with knee pain can smooth the clinical picture and reduce the effectiveness of rehabilitation measures.

Keywords: knee joint, functional arthralgia, pain, muscle imbalance, posterior surface line.

ORCID and contributionship:
Tetiana H. Turytska : 0000-0002-5333-3453 [A,B,D,]
Oleksii O. Vinnyk : 0000-0001-9412-7093 [A,E,F]
Olena S. Snisar : 0000-0002-4940-3922 [B,D]

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

CORRESPONDING AUTHOR
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/jmbs06.05.063
УДК 612.015.34:616-008.9-099-06:616.61:615.275
Бевзо В. В.

РІВЕНЬ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ НЕФРОПАТІЇ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ВІДНОВЛЕНОГО ГЛУТАТІОНУ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Метою роботи було дослідити вміст речовин низької й середньої молекулярної маси, загальних і тирозинвмісних пептидів та оцінити рівень ендогенної інтоксикації організму щурів за умов експериментальної нефропатії та застосування відновленого глутатіону.

Матеріал та методи. Нефропатію моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення фолієвої кислоти у дозі 250 мг/кг. Глутатіон вводили інтрагастрально (100 мг/кг) впродовж 7 днів після інтоксикації фолієвою кислотою.

Результати. В умовах нефропатії в сироватці крові щурів збільшення рівня молекул середньої маси збільшувалось в 2 рази, низькомолекулярних речовин – в 1,6 рази порівняно з контролем.

Щоденне введення глутатіону тваринам з експериментальною нефропатією протягом 7 днів призводило до зниження рівня речовин середньої та низької молекулярної маси на 21 % і 27 % порівняно з показниками тварин із нефропатією, однак все ще достовірно відрізнявся від показників контролю.

На фоні зростання вмісту загальних олігопептидів в 2,2 рази в сироватці крові щурів з нефропатією збільшувався рівень тирозинвмісних пептидів в 1,8 рази у порівнянні з контролем. Введення глутатіону щурам з нефропатією привело до зниження цих параметрів на 40 і 35 % відповідно порівняно з контролем.

В результаті встановлених змін рівня альбумінів та молекул середньої маси в сироватці крові тварин в умовах нефропатії підвищення коефіцієнту ендогенної інтоксикації спостерігалось в 2,3 рази. Цей дисбаланс вказує на порушення процесів детоксикації ендогенних метаболітів в печінці тварин в умовах нефропатії.

У групах тварин з нефропатією, яким вводили антиоксидант, коефіцієнт ендогенної інтоксикації знижувався на 41 % у порівнянні з тваринами, що не отримували глутатіон, але до рівня контрольних значень цей показник не повертався.

Висновки. За умов експериментальної нефропатії в сироватці крові щурів спостерігали підвищення вмісту загальних і тирозинвмісних пептидів, речовин низької й середньої молекулярної маси, а також зростання значень коефіцієнту інтоксикації, що опосередковано вказує на порушення процесів детоксикації ендогенних метаболітів у печінці дослідних тварин при патології нирок.

В групі тварин з нефропатією, які отримували відновлений глутатіон впродовж 7 днів, відмічали лише тенденцію до нормалізації досліджуваних показників, що характеризують рівень ендогенної інтоксикації за умов експериментальної нефропатії.

Ключові слова: нефропатія, ендогенна інтоксикація, відновлений глутатіон, щури.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Стрес-індуковані морфофункціональні та біохімічні зміни хроноперіодичної та гепаторенальної систем у ссавців», № державної реєстрації 0114U002472.

Вступ. Захворювання нирок – одна з найпоширеніших та найактуальніших проблем сучасної медицини. Основою патогенезу ниркової патології є розвиток оксидативного стресу, що супроводжується оксидантно-антиоксидантним дисбалансом, і як наслідок – ураження печінки – головного детоксикаційного органу [1]. Процес розвитку нефропатій характеризується метаболічними порушеннями і токсичним ураженням організму, що призводить до синдрому ендогенної інтоксикації. Протягом багатьох десятиліть для оцінки функції нирок та рівня ендогенної інтоксикації використовували визначення креатиніну та сечовини в сироватці крові. Однак, ці показники недостатньо чутливі при швидко наростаючих змінах ниркових функцій та можуть бути пов'язані з екстраренальними причинами.

Останніми роками широко дискутується питання пошуку нових маркерів ушкодження нирок та оцінки рівня ендогенної інтоксикації організму. Серед широкого кола метаболітів, які володіють здатністю виявляти токсичну дію на організм, заслуговують на увагу середньомолекулярні продукти протеолізу або молекули середньої маси (не вище 5000 Д). Розвиток ендогенної інтоксикації в організмі при різних патологічних станах – це результат дисбалансу між надходженням токсинів у кров та їх детоксикацією. Вважають [2], що саме молекули середньої маси є універсальним біохімічним маркером та відображають рівень патологічного білкового метаболізму, що корелює з основними лабораторними критеріями метаболічних порушень.

Швидкість прогресування ниркової патології обґрунтовує пошук антиоксидантів із нефропротекторною дією. Незважаючи на великий арсенал лікарських засобів, що використовуються для терапії захворювань нирок різної етіології, пошук нових нефропротекторів, що поєднують високу активність та низьку токсичність не втрачає актуальності.

Захист від окиснювальних стресів в організмі здійснюють різні антиоксиданти, одними з яких є відновлений глутатіон. Відомо [3, 4, 5], що найінтенсивніше епітеліальні клітини, в тому числі епітелій проксимальних ниркових канальців, захоплюють та використовують циркулюючий глутатіон, що дає підґрунтя для дослідження його ролі при розвитку нефропатії. Глутатіон присутній в клітинах в основному у відновленій формі й відіграє вагому роль у клітинному обміні, бере участь у підтримці окиснювально-відновного потенціалу, процесах детоксикації ксенобіотиків ендо- та екзогенного походження як безпосередньо, так як субстрат для ферментів біотрансформації. Нестача відновленого глутатіону сприяє ризику виникнення окиснювального пошкодження клітин та появі патологічних станів.

Метою роботи було дослідити вміст речовин низької й середньої молекулярної маси (МСМ), загальних і тирозинвмісних пептидів та оцінити рівень ендогенної інтоксикації організму щурів за умов експериментальної нефропатії та застосування відновленого глутатіону.

Матеріал та методи дослідження. Експеримент проводили на нелінійних білих щурах масою 160-180 г. Тварини перебували в умовах віварію зі сталим температурним режимом (18–22°С), відносній вологості повітря (50–55%) в окремих обмінних клітках у сформованих групах, на постійному збалансованому режимі харчування з вільним доступом до води та їжі. Всі дослідження виконано з дотриманням нормативів Європейської конвенції про захист тварин, що використовуються для наукової мети, ухвалених І національним конгресом України з біоетики.

Нефропатію моделювали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення фолієвої кислоти в дозі 250 мг/кг маси тіла [6]. Відновлений глутатіон вводили щоденно інтрагастрально впродовж 7 днів у дозі 100 мг/кг маси тіла після моделювання нефропатії. Для досліджень використовували сироватку крові тварин, яку отримували шляхом центрифугування цільної крові без антикоагулянта при 1500 об/хв протягом 15 хв.

Для оцінки рівня ендогенної інтоксикації за умов експериментальної нефропатії в сироватці крові дослідних та інтактних щурів визначали вміст речовин низької (МНМ) й середньої молекулярної маси (МСМ) за методом Н.І. Габриелян, [7], загальних і тирозинвмісних пептидів за методом В.Б. Гаврилова [8], альбуміну за загальноприйнятою методикою [9], коефіцієнт ендогенної інтоксикації розраховували за методом В.Б. Гаврилова [10].

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням непараметричного критерію Вілкоксона. Достовірними вважали відмінності при $p \leq 0{,}01$.

Результати дослідження та їх обговорення. За умов експериментальної нефропатії в сироватці крові щурів спостерігали збільшення рівня МСМ (2000-5000 Д), які визначалися при довжині хвилі 280 нм. При цьому рівень МСМ в сироватці крові дослідних тварин перевищував контрольні значення в 2 рази. Для низькомолекулярних речовин (до 2000 Д) сироватки крові щурів, що визначалися при довжині хвилі 254 нм, реєстрували вірогідні зміни даного показника на 7 добу експерименту, які перевищували контрольні значення на 60 % (**таблиця**).

Припускають [11], що значне підвищення вмісту МСМ у сироватці крові за умов експериментальної нефропатії є прогностично несприятливим показником, так як продукти деградації біополімерів можуть чинити виражений нефротоксичний вплив. МСМ порушують фізико-хімічні властивості клітинних мембран і роблять їх більш доступними для різного роду пошкоджуючих впливів, включаючи процеси вільно-радикального окиснення ліпідів.

Щоденне введення відновленого глутатіону тваринам з експериментальною нефропатією протягом 7 днів призводило до зниження рівня МСМ (280 нм) та низькомолекулярних речовин (254 нм) на 21 % і 27 % порівняно з показниками тварин із нефропатією, однак все ще достовірно відрізнявся від показників контролю (**таблиця**).

Крім речовин низької й середньої молекулярної маси у сироватці крові щурів за умов експериментальної нефропатії визначали вміст загальних і тирозинвмісних пептидів при довжині хвилі 290 нм

і лужному pH 13,0, які мають більшу діагностичну чутливість, специфічність і точність при порушенні метаболізму білків. Встановлено, що на фоні зростання вмісту загальних олігопептидів в 2,2 рази в сироватці крові щурів з нефропатією збільшувався рівень тирозинвмісних пептидів в 1,8 рази у порівнянні з інтактними тваринами (**таблиця**).

7-ми денне введення відновленого глутатіону щурам з нефропатією мало позитивний вплив на досліджувані показники, рівень яких знизився на 40 і 35 % відповідно порівняно з експериментальним контролем. Разом з тим залишалася вірогідна різниця вмісту загальних і тирозинвмісних пептидів у порівнянні з інтактними тваринами (**таблиця**).

Таблиця – Показники рівня ендогенної інтоксикації організму щурів за умов експериментальної нефропатії та застосування відновленого глутатіону

Показники	Контроль, n=10	Нефропатія, 7 день, n=10	Нефропатія + глутатіон,7 день, n=10
Вміст МСМ (λ 280 нм), ум.од/мл	0,142 ± 0,009	0,282 ± 0,025[a]	0,223 ± 0,011[a,b]
Вміст МНМ (λ 254 нм), ум.од/мл	0,110 ± 0,001	0,176 ± 0,012[a]	0,129 ± 0,009[a,b]
Вміст загальних ліпідів, ум.од/мл	2,82 ± 0,16	6,21 ± 0,35[a]	3,72 ± 0,14[a,b]
Вміст тирозинвмісних пептидів, ммоль/л	1,33 ± 0,07	2,34 ± 0,12[a]	1,52 ± 0,08[a,b]
Вміст альбуміну, г/л	37,4 ± 2,61	26,2 ± 1,57[a]	32,5 ± 1,98[a,b]
Коефіцієнт ендогенної інтоксикації	2,94 ± 0,16	6,72 ± 0,39[a]	3,97 ± 0,21[a,b]

Примітки: Результати представлені як M ± SEM. a – достовірність різниці порівняно з контролем; b – достовірність різниці порівняно з групою тварин із нефропатією, n – кількість тварин у групі, p<0,01.

Для оцінки рівня ендогенної інтоксикації розраховували коефіцієнт, що відображає дисбаланс між накопиченням і детоксикацією токсинів в крові на основі відношення двох показників МСМ (D_{254}) і концентрації альбумінів (D254/Альбумін) в сироватці крові. Дослідження показали, що вірогідні зміни фракції альбумінів в сироватці крові тварин з нефропатією були менше контрольних значень на 30 % (**таблиця**).

Як наслідок встановлених змін рівня альбумінів та молекул середньої маси в сироватці крові тварин, за умов експериментальної нефропатії, спостерігали підвищення коефіцієнту ендогенної інтоксикації, так як дисбаланс між накопиченням токсичних продуктів і здатністю альбумінів до їх зв'язування збільшувався в 2,3 рази (**таблиця**). Такий дисбаланс є прогностично несприятливим показником, що вказує на посилення метаболічних порушень, насамперед процесів детоксикації ендогенних метаболітів у клітинах печінки тварин за умов експериментальної нефропатії [12].

У групах тварин з нефропатією, яким протягом 7 днів вводили антиоксидант, рівень альбумінів в сироватці крові зростав на 24 % порівняно з показниками тварин із нефропатією, що мало позитивний вплив і на коефіцієнт ендогенної інтоксикації, який знижувався на 41 % у порівнянні з тваринами, що не отримували відновлений глутатіон, але до рівня контрольних значень цей показник не повертався (**таблиця**).

Таким чином, враховуючи ендогенне походження загальних і тирозинвмісних пептидів в крові, підвищений рівень речовин низької й середньої молекулярної маси, а також зростання значень коефіцієнту інтоксикації можна припустити, що за умов експериментальної нефропатії відбуваються деструктивні зміни в організмі тварин, які обумовлені, можливо, як протеолізом білків, так і зниженням метаболічних процесів в гепатоцитах, і насамперед, процесів детоксикації, що негативно впливає на структурно-функціональний стан печінки та свідчить на розвиток ендогенної інтоксикації організму при захворюваннях нирок.

Відновлений глутатіон володіє здатністю безпосередньо знешкоджувати токсичні сполуки й активувати антиоксидантні ензими та захищати клітинні мембрани від окиснювального пошкодження [13], але за даної схеми введення, його вплив був недостатньо ефективним на досліджувані показники, що характеризують рівень ендогенної інтоксикації у щурів за умов експериментальної нефропатії.

Висновки. За умов експериментальної нефропатії в сироватці крові щурів спостерігали підвищення вмісту загальних і тирозинвмісних пептидів, речовин низької й середньої молекулярної маси, а також зростання значень коефіцієнту інтоксикації, що опосередковано вказує на порушення процесів детоксикації ендогенних метаболітів у печінці дослідних тварин при патології нирок.

В групі тварин з нефропатією, що отримували відновлений глутатіон впродовж 7 днів, відмічали лише тенденцію до нормалізації досліджуваних показників, які характеризують рівень ендогенної інтоксикації за умов експериментальної нефропатії.

Перспективи подальших досліджень. Доцільно дослідити механізми антиоксидантного захисту за умов нефропатії та розвитку ендогенної інтоксикації викликаної фолієвою кислотою та застосування відновленого глутатіону.

References

1. Gozhenko AI. Patogenez toksicheskikh nefropatiy [Pathogenesis of toxic neuropathies]. *Akt Probl Transp Med*. 2006; 4(2): 9-15. [Russian]
2. Gromashevs'kaya LL. Srednie molekuly kak odin iz pokazateley metabolicheskoy intoksikacii v organizme [Medium molecules as one of the indicators of metabolic intoxication in the body]. *Klin Lab Diagnost.* 2007; 1: 11–16. [Russian]
3. Dominko K, Đikić D. Glutathionylation: a regulatory role of glutathione in physiological processes. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2018; 69(1): 1–24. PMID: 29604197. doi: 10.2478/aiht-2018-69-2966
4. Allen J, Bradley RD. Effects of Oral Glutathione Supplementation on Systemic Oxidative Stress Biomarkers in Human Volunteers. *J Altern Complement Med.* 2011; 17(9): 827–833. PMID: 21875351. PMCID: PMC3162377. doi: 10.1089/acm.2010.0716
5. Hong YA. Catalytic antioxidants in the kidney. *Antioxidants.* 2021; 10: 130-140. PMID: 33477607. PMCID: PMC7831323. doi: 10.3390/antiox10010130
6. Gupta A, Puri V, Sharma R, Puri S. Folic acid induces acute renal failure (ARF) by enhancing renal prooxidant state. *Exp Toxicol Patholog*. 2012; 64(3): 225–232. PMID: 20833517. doi: 10.1016/j.etp.2010.08.010
7. Gabrielyan NI, Lipatova VI. Opyt ispolzovanija pokazatelja srednich molekul v krovi dlja diagnostiki nehprologicheskich zabolevanijy u detejy [Experience of using the indicator of average molecules in the blood for the diagnosis of nephrological diseases in children]. *Lab Delo*. 1984; 3: 138–140. [Russian]
8. Gavrilov VB, Lobko NF, Konev SV. Opredelenije tirozin- i triptohpansoderhgashich peptidov v plazme krovi po poglohscheniju v UHP-oblasti spectra [Determination of tyrosine and tryptophan-containing peptides in blood plasma by absorption in the UV spectrum range]. *Klin Lab Diagnost*. 2004; 3: 12–16. [Russian]
9. Roitberg GE, Strutynskyjy AV. *Laboratorna ta instrumentalna diagnostyka zachvorjuvan vnutrishnih organiv* [Laboratorium diagnostica instrumentorum morborum viscerum internorum]. K: Binom; 1999. [Ukrainian]
10. Gavrilov VB, Bidula MM, Furmanchuk DA. Ocenka intoksikaciji organizma po narusheniju balansa mezhdu nakoplenijem I svjazyvanijem toksinov v plazme krovi [Assessment of the body intoxication by the imbalance between the accumulation and binding of toxins in the blood plasma]. *Klin Lab Diagnost*. 1999; 2:13–17. [Russian]
11. Hoste EJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2018; 14(10): 607–625. PMID: 30135570. doi: 10.1038/s41581-018-0052-0
12. Ferenchuk EO, Gerush IV. Effect of three-day Glutathione introduction on hydrogen sulfide metabolism in liver of rats under experimental nephropathy conditions. *Ukr Biopharmaceut J*. 2019; 1(58): 18-21. doi: 10.24959/ubphj.19.200
13. Irazabal MV, Torres VE. Reactive oxygen species and redox signaling in chronic kidney disease. *Cells.* 2020; 9(6): 1342-1352. PMID: 32481548. PMCID: PMC7349188. doi: 10.3390/cells9061342

УДК 612.015.34: 616-008.9-099-06: 616.61: 615.275

УРОВЕНЬ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕФРОПАТИИ И ПРИМЕНЕНИЯ ВОССТАНОВЛЕННОГО ГЛУТАТИОНА

Бевзо В. В.

Резюме. *Целью* работы было исследовать содержание веществ низкой и средней молекулярной массы, общих и тирозинсодержащих пептидов и оценить уровень эндогенной интоксикации организма крыс в условиях экспериментальной нефропатии и применения восстановленного глутатиона.

Материал и методы. Нефропатию моделировали путем однократного внутрибрюшинного введения фолиевой кислоты в дозе 250 мг/кг. Глутатион вводили внутрижелудочно (100 мг/кг) в течение 7 дней после интоксикации фолиевой кислотой.

Результаты. В условиях нефропатии в сыворотке крови крыс увеличение уровня молекул средней массы наблюдалось в 2 раза, низкомолекулярных веществ - в 1,6 раза по сравнению с контролем.

Ежедневное введение глутатиона к животным с экспериментальной нефропатией в течение 7 дней привело к снижению уровня веществ средней и низкой молекулярной массы на 21% и 27% по сравнению с показателями животных с нефропатией, но значительно отличаются от контроля.

На фоне увеличения содержания общих олигопептидов на 2,2 раза в сыворотке крови экспериментальных крыс с нефропатией уровень тирозинсодержащих пептидов увеличился в 1,8 раза по сравнению с контролем. Введение глутатиона крысам с нефропатией привело к снижению этих параметров на 40 и 35% соответственно, по сравнению с контролем.

В результате установленных изменений уровня альбумина и средних весовых молекул в сыворотке крови животных в условиях нефропатии увеличение коэффициента эндогенного интоксикации наблюдалось в 2,3 раза. Этот дисбаланс указывает на нарушение процессов детоксикации эндогенных метаболитов в печени животных в условиях нефропатии.

В группах животных с нефропатией, которым вводили антиоксидант, коэффициент эндогенной интоксикации снизился на 41% по сравнению с животными, которые не получали глутатион, но к уровню контрольных значений этот показатель не вернулся.

Выводы. В условиях экспериментальной нефропатии в сыворотке крови крыс наблюдалось повышение содержания общих и тирозинсодержащих пептидов, веществ низкой и средней молекулярной массы, а также рост значений коэффициента интоксикации, что косвенно указывает на нарушение процессов детоксикации эндогенных метаболитов в печени экспериментальных животных при патологии почек.

В группе животных с нефропатией, которые получали восстановленный глутатион в течение 7 дней, отмечали лишь тенденцию к нормализации исследуемых показателей, характеризующих уровень эндогенной интоксикации в условиях экспериментальной нефропатии.

Ключевые слова: нефропатия, эндогенная интоксикация, восстановленный глутатион, крысы.

UDC 612.015.34: 616-008.9-099-06: 616.61: 615.275

Rat Endogenous Intoxication Level under Experimental Nephropathy and Reduced Glutathione Application

Bevzo V. V.

Abstract. *The purpose of the study,* therefore, was to investigate the content of substances of low and medium molecular weight, total and tyrosine-containing peptides and to assess the level of endogenous intoxication of the rat organism under conditions of experimental nephropathy and the use of reduced glutathione.

Materials and methods. The experiment was performed on nonlinear white rats weighing 160-180 g. The animals were in a vivarium with a constant temperature (18-22°C), relative humidity (50-55%) in individual exchange cells in the formed groups, on a constant balanced mode of a diet with free access to water and food.

Nephropathy was modeled by a single intraperitoneal injection of folic acid at a dose of 250 mg/kg. Glutathione was administered intragastrically (100 mg/kg) for 7 days after folic acid intoxication.

Results and discussion. Under conditions of nephropathy in the blood serum of rats, an increase in the level of molecules of average weight was observed by 2 times, as well as low-molecular substances by 1.6 times compared with the control.

Daily administration of reduced glutathione to animals with nephropathy for 7 days led to a decrease in the level of substances of medium and low molecular weight by 21% and 27% in comparison with the indicators of animals with nephropathy, but still significantly differed from the control indicators.

Against the background of an increase in the content of total oligopeptides by 2.2 times in the blood serum of experimental rats, the level of tyrosine-containing peptides increased by 1.8 times in comparison with the control. The introduction of glutathione to rats with nephropathy led to a decrease in these parameters by 40 and 35%, respectively, compared with the experimental control.

As a result of the established changes in the level of albumin and average weight molecules in the blood serum of animals, under conditions of nephropathy, an increase in the coefficient of endogenous intoxication was observed by 2.3 times. This imbalance indicates a violation of the processes of detoxification of endogenous metabolites in the liver of animals under conditions of nephropathy.

In the groups of animals with nephropathy, which were injected with an antioxidant, the coefficient of endogenous intoxication decreased by 41% compared with animals that did not receive glutathione, but this indicator did not return to the level of control values.

Conclusion. Thus, under the conditions of experimental nephropathy in the blood serum of rats, an increase in the content of total and tyrosine-containing peptides, substances of low and medium molecular weight, as well as an increase in the values of the intoxication coefficient was observed, which indirectly indicates a violation of the processes of detoxification of endogenous metabolites in the liver of experimental animals with kidney pathology.

In the group of animals with nephropathy that received reduced glutathione for 7 days, only a tendency towards normalization of the studied parameters characterizing the level of endogenous intoxication under conditions of nephropathy was noted.

Keywords: nephropathy, endogenous intoxication, reduced glutathione, rats.

ORCID and contributionship:
Valentyna V. Bevzo : 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
Valentyna V. Bevzo
Bukovinian State Medical University,
Department of Bioorganic and Biological Chemistry and Clinical Biochemistry
1, Celana St., apt. 9, Chernivtsi 58001, Ukraine
tel: +380953393471, e-mail: bevzo61@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/jmbs06.05.069
УДК 616.438-006-092.19-039:614.1(477.54)
Белозьоров І. В., Проценко О. С., Ремньова Н. О., Чумак Л. І., Кудревич О. М.

СТРУКТУРА ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ПУХЛИНИ ВИЛОЧКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХАРКІВСЬКОМУ РЕГІОНІ ТА АНАЛІЗ ДІАГНОСТИЧНО ЗНАЧУЩИХ ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ПАЦІЄНТІВ З ТИМОМАМИ

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Метою даного дослідження було визначення структури захворюваності на пухлини вилочкової залози у Харківському регіоні з урахуванням гістологічної класифікації пухлин тимуса та аналіз діагностично значущих показників імунної відповіді пацієнтів з тимомами.

Матеріали та методи. Досліджувались історії хвороб 158 пацієнтів у віці від 16 до 80 років із захворюваннями вилочкової залози протягом 2006-2019 років. У хворих з тимомами, що також мали міастенію (33 пацієнта, 40,7% від усіх досліджуваних пацієнтів з тимомами), аналізувалися показники фагоцитарної активності гранулоцитарних нейтрофілів у гепаринізованій крові, фагоцитарний індекс, фагоцитарне число, індекс завершеності фагоцитозу та активність білків системи комплементу до оперативного втручання. Також аналізувалися показники кількості Т-та В-лімфоцитів, що були отримані за допомогою моноклональних антитіл ($CD2^+$, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD19^+$) (імунофлюорисцентний метод).

Результати. Була визначена структура захворюваності на пухлини вилочкової залози у Харківському регіоні, враховуючи гістологічну класифікацію пухлин тимусу та показники імунного статусу хворих з тимомами. У ході дослідження визначено взаємозв'язок показників фагоцитарної активності гранулоцитарних нейтрофілів і активності білків системи комплементу, а також зміни співвідношення субпопуляційного складу Т-лімфоцитів у хворих з різними видами тимом.

Для лімфоепітеліальної тимоми характерним було вражання переважно чоловіків у вікових групах 40-59 років та 20-39 років, а для лімфоїдної тимоми – чоловіків у віковій групі 20-39 років та жінок у віковій групі 40-59 років. У пацієнтів з лімфоїдними тимомами виявлено достовірне зниження ($p<0,05$) середнього значення фагоцитарного індексу, а у пацієнтів з лімфоепітеліальною тимомою достовірно знижені ($p<0,05$) субпопуляції Т-лімфоцитів $CD3^+$ та $CD4^+$, а у пацієнтів з лімфоїдною тимомою достовірно знижені ($p<0,05$) субпопуляції Т-лімфоцитів $CD4^+$ та $CD8^+$. Збільшення середніх значень маркерів $CD16^+$ та $CD19^+$ ($p<0,05$) у всіх групах дослідження свідчать про те, що процеси антитілоутворення у хворих з тимомами є активованими незалежно від типу тимоми.

Висновки. Структура патології вилочкової залози у населення Харківського регіону характеризується переважанням пухлинної патології в загальній структурі патології тимуса, яка складає 51,3%, а лімфоепітеліальна та лімфоїдна тимоми є найпоширенішими пухлинами тимуса та були зареєстровані у 64,2% та 30,8% пацієнтів з тимомами відповідно.

Ключові слова: тимус, тимома, захворюваність, імунологічні показники.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана у рамках НДР «Патологічна анатомія непухлинних змін вилочкової залози у пацієнтів з генералізованою міастенією», № державної реєстрації 0117U004837.

Вступ. Пухлини вилочкової залози (тимоми) є найбільш частими пухлинами середостіння, які можуть супроводжуватися імунологічними розладами або симптомами міастенії. Поширеність даної патології складає 0,13 на 100 000 населення у США за даними канцер-регістра [1], а в Україні цей показник є 0,18 та 0,10 на 100 000 чоловічого та жіночого населення відповідно [2]. За даними різних авторів, на тимоми припадає від 10% до 25% всіх пухлин середостіння[1, 2]. Тимомами називають всі види новоутворень вилочкової залози, однак у більшості випадків це доброякісні пухлини (65-70%), які частіше діагностуються у жінок [3]. Щодо віку маніфестації захворювання дані різняться і називається віковий період від 40 до 60 років, або 30-40 років, як середній вік [3, 4]. Такі розбіжності пояснюються наявністю симптомів міастенії, які можуть супроводжувати клінічну маніфестацію тимом у 30-50% випадків. Пацієнти з симптомами міастенії значно молодше пацієнтів без міастенії, тому середній вік виявлення тимом може бути зазначеним як 30 років [2, 5, 6].

Термін «тимома» вперше був запропонований у 1900 році Grandhomme та Scminke для позначення всіх пухлин вилочкової залози. [7] У 1901 році був виявлений зв'язок міастенії та патології вилочкової залози, що був підтверджений наявністю тимусних антитіл до ацетилхолінових рецепторів у

крові пацієнтів. Оскільки основними гістологічними компонентами будови тимуса є епітеліальний та лімфоїдний, за основу гістологічної класифікації тимом був взятий гістогенез кортикальної та медулярної субпопуляцій епітеліальних клітин тимуса та наявність певної кількості лімфоцитів у тимомі. Відповідно цій класифікації, яка була затверджена ВООЗ, всі відомі тимоми слід розподіляти на такі типи: тип А – медулярна, веретеноклітинна тимома, тип – АВ – змішана, тип В1 – лімфоїдна, тип В2 – кортикальна, лімфоепітеліальна, тип В3 – епітеліальна, тип С – карцинома. Щодо поширеності тимом, то на типи В припадає близько 70% всіх тимом [2, 8]. Клінічні прояви тимом можуть бути спричинені її тиском на прилеглі органи й тканини, і тоді з'являється кашель, утруднення вдиху, набряк обличчя та шийних вен. Також тимоми проявляються симптомами прогресивної міастенії, а можуть мати й безсимптомний перебіг.

Незважаючи на широкий вибір сучасних методів дослідження, виявлення пухлин тимуса є складним й витратним процесом, а для ранньої та диференційної діагностики пухлин тимуса пропонують також враховувати генетичні та імунологічні фактори [9]. Розуміння структури захворюваності на пухлини вилочкової залози, враховуючи їх гістологічну класифікацію, дозволить лікарям, що практикують краще й швидше орієнтуватися в різних клінічних ситуаціях при діагностиці тимом.

Метою даного **дослідження** було визначення структури захворюваності на пухлини вилочкової залози у Харківському регіоні з урахуванням гістологічної класифікації пухлин тимуса та аналіз діагностично значущих показників імунної відповіді пацієнтів з тимомами.

Матеріал та методи дослідження. Дане дослідження ґрунтується на аналізі медичної документації (історії хвороб), що була отримана на базі відділення торакоабдомінальної хірургії та патологоанатомічного відділення ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України», м. Харків.

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

У дослідження були включені історії хвороб 158 пацієнтів у віці від 16 до 80 років, які зверталися до консультативної поліклініки з приводу захворювань вилочкової залози протягом 2006-2019 років. У 81 (51,3%) з цих пацієнтів були виявлені пухлини тимуса. Всім пацієнтам з тимомами були проведені імунологічні дослідження, тимектомія та морфологічне дослідженням біоптатів тимуса.

Для оцінки показників імунного статусу пацієнтів з тимомами була сформована група порівняння (контрольна група), до якої увійшли 30 дорослих людей віком від 18 до 80 років, які не мали патології вилочкової залози та при дослідженні показників імунного статусу мали результати в межах фізіологічної норми.

У хворих з тимомами, що також мали міастенію (33 пацієнта, 40.7% від усіх досліджуваних пацієнтів з тимомами), аналізувалися показники фагоцитарної активності гранулоцитарних нейтрофілів у гепаринізованій крові, фагоцитарний індекс, фагоцитарне число, індекс завершеності фагоцитозу та активність білків системи комплементу до оперативного втручання. Також аналізувалися показники кількості Т-та В-лімфоцитів, що були отримані за допомогою моноклональних антитіл ($CD2^+$, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD19^+$) (імунофлюоресцентний метод).

Для статистичної обробки результатів досліджень використовували параметричні й непараметричні методи варіаційної статистики. Статистичний аналіз результатів досліджень, які нормально розподіляються, проводили з використанням параметричного критерію Стьюдента ($p \leq 0,05$). У разі малих вибірок і за умови відсутності нормального розподілу отриманих даних використовували критерій Манна-Уїтні. Обчислювали середнє арифметичне значення (M), похибку середнього арифметичного значення (m) і подавали у вигляді M±m. Для обробки даних й графічної візуалізації результатів використовували програми «Statistica» та «Microsoft Excel».

Результати дослідження та їх обговорення. За даними гістологічного аналізу тканини тимуса після тимектомії у 158 пацієнтів з патологією вилочкової залози були отримані наступні гістологічні характеристики: діагноз тимоми був підтверджений у 81 пацієнта (51,3%), діагноз гіперплазії тимуса – у 54 пацієнтів (34,2%), атрофія тимуса – у 12 пацієнтів (7,6%), кісти тимуса різної етіології – у 11 пацієнтів (6,9%). Розподіл хворих з патологією тимуса за статтю та віком подано у **таблиці 1.**

Дослідження виявило, що домінуючою патологією, яка виявляється при звертанні за медичною допомогою є пухлини різних гістологічних типів. Відповідно гістологічній класифікації, що була затверджена ВООЗ та проведеному гістологічному дослідженні серед хворих на тимоми переважали пацієнти з лімфоепітеліальною тимомою (52 пацієнта і це 64,2% в структурі тимом) та з лімфоїдною тимомою (25 пацієнтів і 30,8% в структурі тимом). На інші два типи тимом веретеноклітинну та

Таблиця 1 – Структура хворих на патологію вилочкової залози за статтю та віком

Діагноз	Вікові групи								Разом
	До 20 років		20-39 років		40-59 років		60-79 років		
	ч	ж	ч	ж	ч	ж	ч	ж	
Тимоми:									
медулярна, веретеноклітинна тимома	-	-	1	1	-	-	-	-	2
лімфоїдна	-	-	7	-	6	9	1	2	25
кортикальна, лімфоепітеліальна	2	1	9	7	17	11	1	4	52
епітеліальна	-	-	2	-	-	-	-	-	2
Гіперплазія	-	10	13	22	-	8	-	1	54
Атрофія тимусу	-	2	-	4	2	4	-	-	12
Кисти тимусу	-	1	1	5	1	2	-	1	11
Разом	2	14	33	39	26	34	2	8	158

епітеліальну припадало лише 5,0% всіх пухлин вилочкової залози.

Виявлено, що лімфоепітеліальна тимома є найбільш поширеною серед пацієнтів досліджуваної групи та діагностується переважно у вікових групах 40-59 років – 28 пацієнтів (34,6% від усіх тимом) та 21-39 років – 16 пацієнтів (19,8% від усіх тимом).

Також слід зазначити, що цей тип тимоми вражає доросле населення усіх вікових груп до 80 років, а гендерні особливості вказують на переважання чоловіків в усіх вікових групах, окрім останньої. Наступною за кількістю діагностованих випадків є лімфоїдна тимома, яка у більшості випадків була виявлена у пацієнтів вікової групи 40-59 років – 15 (18,5% від усіх тимом) і вражала переважно жінок. У віковій групі 20-39 років такий тип тимоми був визначений лише у чоловіків, а в групі 60-79 років був діагностований як поодинокі випадки у чоловіків та жінок. Веретеноклітинна та епітеліальна тимоми були підтверджені лише пацієнтам у віковій групі 20-39 років. Отримані у цьому досліджені дані підтвердили та доповнили дані щодо структури захворюваності на пухлини вилочкової залози у Харківському регіоні [3, 4].

Досліджувана група хворих з тимомами була розподілена на підгрупи відповідно прояву клінічних симптомів, а саме підгрупу А -хворі без симптомів міастенії (48 пацієнтів та 59,3% відповідно) та підгрупу Б – хворі з симптомами міастенії (33 пацієнта та 40,7% відповідно). Хворим із симптомами міастенії досліджували показники неспецифічної імунореактивності, а саме фагоцитарний індекс, фагоцитарне число, індекс завершеності фагоцитозу та активність білків системи комплементу. То були хворі, які мали лімфоїдні та лімфоепітеліальні тимоми (12 пацієнтів та 21 пацієнт відповідно) (**табл. 2**).

Дослідження фагоцитарної активності гранулоцитарних нейтрофілів виявило її достовірне зниження у групах хворих на лімфоїдні та лімфоепітеліальні тимоми у порівнянні з контрольною групою. Так середнє значення фагоцитарного індексу було зниженим в обох групах, але для пацієнтів з лімфоепітеліальною тимомою цей показник виявився на нижній межі норми, а у хворих з лімфоїдною тимомою – достовірно нижче норми та склав 45,6 ± 2,4 % ($p<0,05$). Фагоцитарне чисто, що кількісно відображає фагоцитарну активність гранулоцитарних нейтрофілів, достовірно зменшено у порівнянні з показниками контрольної групи, але не виходить за межі референтних значень. Отримані дані є характерними для хворих з міастенією [9].

Щодо індексу завершеності фагоцитозу, то цей показник в досліджуваних групах знаходиться у межах референтних значень та достовірно не відрізняється від показників контрольної групи.

Дослідження споживання білків системи комплементу в залежності від гістологічного типу тимом показало, що у хворих з досліджуваних груп цей показник достовірно не відрізнявся від показників контрольної групи та був дещо підвищеним у хворих з лімфоепітеліальною тимомою та дещо зниженим у хворих з лімфоїдною тимомою - 1,2±0,20 у.о. та 0,8±0,17 у.о. відповідно.

Таблиця 2 – Показники неспецифічної імунореактивності у пацієнтів з тимомами та симптомами міастенії

Гістологічний тип тимоми	Показники, M + m			
	Фагоцитарний індекс, %	Фагоцитарне число, у.о.	Індекс завершеності фагоцитозу, у.о.	Білки системи комплементу, у.о.
Контрольна група	71,9 ± 0,70	3,2 ± 0,07	1,9 ± 0,06	1,0 ± 0,06
Лімфоепітеліальна тимома	63,8 ± 2,20"	2,2 ± 0,17"	2,0 ± 0,08	1,2 ± 0,20
Лімфоїдна тимома	45,6 ± 2,40*	2,3 ± 0,23"	2,1 ± 0,09	0,8 ± 0,17

Примітки: * p <0,05 у порівнянні з групою контроля; " у межах норми, але достовірно нижче.

Визначено взаємозв'язок показників фагоцитарної активності гранулоцитарних нейтрофілів і активності білків системи комплементу залежно від гістологічного типу тимом. Так для групи хворих з лімфоепітеліальними тимомами є характерним достовірне у порівнянні з контрольною групою зниження фагоцитарного індексу та фагоцитарного числа при незначному збільшенні індексу завершеності фагоцитозу та активності білків системи комплементу. Для групи хворих з лімфоїдними тимомами спостерігалося достовірне зниження ($p<0,05$) фагоцитарного індексу нижче нормативного показника, зниження фагоцитарного числа та активності білків системи комплементу у порівнянні з контрольною групою, але у межах референтних значень, а також незначне збільшення індексу завершеності фагоцитозу. Зміни фагоцитарної активності гранулоцитарних нейтрофілів й активності білків системи комплементу, як факторів напруженості резистентності можуть виступати діагностичними та прогностичними тестами для хворих з тимомами.

Оскільки тимус має регулюючий вплив на Т-клітинний імуногенез [10], важливим є дослідження змін співвідношення субпопуляційного складу Т-лімфоцитів у хворих з різними видами тимом. Аналіз результатів щодо показників імунітету виявив їх діагностичну значущість (**табл. 3**).

Таблиця 3 – Експресія рецепторів та маркерів Т- та В-лімфоцитів у пацієнтів з тимомами та симптомами міастенії

Тип гістологічної структури тимоми	Рівень субпопуляцій Т- та В-лімфоцитів (M + m)				
	$CD3^+$, %	$CD4^+$, %	$CD8^+$, %	$CD16^+$, %	$CD19^+$, %
Група порівняння	53,6±0,8	38,8±0,9	22,1±0,3	16,8±0,4	18,2±0,6
Лімфоепітеліальна тимома	32,6±1,1*	14,2±1,3*	18,1±2,2	26,2±1,2*	28,8±1,4*
Лімфоїдна тимома	50,9±0,6	42,5±1,5*	11,2±2,3*	19,2±1,5	24,8±1,6*

Примітка: * p <0,05 у порівнянні з групою контроля.

Субпопуляції загальних Т-лімфоцитів $CD3^+$ у хворих з лімфоепітеліальною тимомою достовірно знижені і складають 32,6±1,09% при 53,6±0,8% у групі порівняння. Для хворих з лімфоїдною тимомою цей показник нижче, але достовірно не відрізняється від групи порівняння. Зниження відносної та абсолютної кількості Т-лімфоцитів свідчить про послаблення захисних сил організму.

Субпопуляція Т-хелперів $CD4^+$ у групі хворих з лімфоепітеліальною тимомою значно пригнічена і становить 14,2±1,3% ($p <0,05$), а у хворих з лімфоїдною тимомою цей показник перевищує дані групи порівняння і складає 42,5±1,5% ($p <0,05$), що свідчить про наявність дефекту антитілопродукції.

$CD8^+$ є маркером супресорних або цитотоксичних Т-лімфоцитів і вивчення змін цього показника є важливим у хворих з тимомами. У групі хворих з лімфоепітеліальною тимомою цей показник є зниженим відносно даних групи порівняння і складає 18,1±2,2%, але ця різниця не є достовірною, тоді як у групі хворих з лімфоїдною тимомою $CD8^+$ достовірно нижчий (11,2 ± 2,3%), що вказує на пригнічення процесу формування Т-супресорів та доповнює дані, які були отримані іншими групами дослідників [11].

$CD16^+$ є одним з основних маркерів природних кілерних клітин, які захищають організм від розвитку пухлин. У пацієнтів з лімфоепітеліальною тимомою і пацієнтів з лімфоїдною тимомою середнє значення цього маркера було вищим за показники групи порівняння (26,2±1,2% та 19,2±1,5 відповідно), але ця різниця виявилася достовірною лише для пацієнтів з лімфоепітеліальною тимомою ($p <0,05$).

У ході дослідження також був проведений додатковий аналіз показників експресії $CD19^+$ маркерів В-лімфоцитів, що виявив їх достовірне збільшення в обох досліджуваних групах пацієнтів, 28,8±1,4% та 24,8±1,6% для хворих з лімфоепітеліальною тимомою та хворих з лімфоїдною тимомою відповідно. У групі порівняння цей показник був 18,2±0,6%.

Таким чином, структура патології вилочкової залози у населення Харківського регіону характеризується переважанням пухлинної патології в загальній структурі патології тимуса, яка складає 51,3%. Відповідно гістологічній класифікації ВООЗ, всі відомі тимоми, окрім карциноми, зустрічалися серед населення регіону, а лімфоепітеліальна та лімфоїдна є найбільш поширеними, бо були виявлені у 64,2% та 30,8% пацієнтів з тимомами відповідно. Для лімфоепітеліальної тимоми характерним було вражання переважно чоловіків у вікових групах 40-59 років та 20-39 років, а для лімфоїдної тимоми – чоловіків у віковій групі 20-39 років та жінок у віковій групі 40-59 років.

Було досліджено взаємозв'язок показників фагоцитарної активності гранулоцитарних нейтрофілів і активності білків системи комплементу залежно від гістологічного типу тимом. Індекси фагоцитарної активності в цілому були вірогідно знижені у порівнянні з такими показниками у контрольній групі. Значущим виявилося достовірне зниження ($p<0,05$) середнього значення фагоцитарного індексу нижче нормативного показника у групі хворих з лімфоїдними тимомами, що може стати суттєвим діагностичним маркером.

Дослідивши зміни співвідношення субпопуляційного складу Т-лімфоцитів у хворих з різними видами тимом було виявлено наявність гіпоімунного стану, дефекту антитілопродукції та пригнічення процесу формування Т-супресорів у пацієнтів обох досліджуваних груп з лімфоепітеліальною та лімфоїдною тимомами. Збільшення середніх значень маркерів $CD16^+$ та $CD19^+$ в досліджуваних групах хворих свідчать, що процеси антитілоутворення у хворих з тимомами є активованими незалежно від типу тимоми. Також було визначено, що у пацієнтів з лімфоепітеліальною тимомою достовірно знижені такі субпопуляції Т-лімфоцитів, як $CD3^+$ та $CD4^+$, тоді як для хворих з лімфоїдною тимомою достовірно зниженими виявилася комбінація $CD4^+$ та $CD8^+$маркерів. Отримані дані можливо буде використовувати як діагностичні критерії зазначених вище типів тимом.

Висновки

1. Структура патології вилочкової залози у населення Харківського регіону характеризується переважанням пухлинної патології в загальній структурі патології тимуса, яка складає 51,3%.
2. Лімфоепітеліальна та лімфоїдна тимоми є найпоширенішими пухлинами тимуса та були зареєстровані у 64,2% та 30,8% пацієнтів з тимомами відповідно.
3. Для лімфоепітеліальної тимоми характерним було вражання переважно чоловіків у вікових групах 40-59 років та 20-39 років, а для лімфоїдної тимоми – чоловіків у віковій групі 20-39 років та жінок у віковій групі 40-59 років.
4. У пацієнтів з лімфоїдними тимомами виявлено достовірне зниження ($p<0,05$) середнього значення фагоцитарного індексу.
5. У пацієнтів з лімфоепітеліальною тимомою достовірно знижені ($p<0,05$) субпопуляції Т-лімфоцитів $CD3^+$ та $CD4^+$, а у пацієнтів з лімфоїдною тимомою достовірно знижені ($p<0,05$) субпопуляції Т-лімфоцитів $CD4^+$ та $CD8^+$.
6. Збільшення середніх значень маркерів $CD16^+$ та $CD19^+$ ($p<0,05$) у всіх групах дослідження свідчать про те, що процеси антитілоутворення у хворих з тимомами є активованими незалежно від типу тимоми.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є подальший аналіз змін показників імунного статусу пацієнтів з різними типами пухлин тимуса у перший тиждень після проведення тимектомії.

References

1. Engels E.A. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. *J Thorac Oncol.* 2010; 5: S260–5. PMID: 20859116. PMCID: PMC2951303. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f1f62d
2. Zakharychev VD, Hanul AV. Opukholy tymusa: dyahnostyka y lechenye [Tumus tumors: diagnosis and treatment]. *Zdorov'ya Ukrainy*. 2014; 6: 17. [Russian]
3. Protsenko OS, Remnova NO, Ponomarov AO. Analiz struktury zakhvoryuvanosti patolohiyi vylochkovoi zalozy v kharkivskomu rehioni za period 1990-2005 roky [Analysis of the structure of the morbidity of the pathology of the thymus gland in the Kharkiv region for the period 1990-2005]. *Visnyk Kharkivskoho natsionalnoho universytetu*. 2006; 738: 14-17. [Ukrainian]
4. Fylenko BM. Struktura pukhlynnoi patolohiyi tymusu u Kharkivskomu rehioni za period 1989-2011 roky [Structure of tumor pathology of thymus in the Kharkiv region for the period 1989-2011]. *Visnyk problem biolohiyi ta medytsyny.* 2012; 2(93): 224-227. [Ukrainian]
5. Aleksandrov OA. Tymoma (Obzor lyteratury) [Timoma (literature review)]. *Cybyrskyi onkolohycheskyi zhurnal*. 2017; 16(4): 76–83. [Russian]
6. Detterbeck FC. Evaluation and Treatment of Stage I and II Thymoma. *J Thorac Oncol*. 2010 Oct; 5 (10 Suppl 4): S318–22. PMID: 20859126. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f20dab
7. Shalahay SM, Opanasenko MS, Konik BM. Vlasne sposterezhennya kartsynomy tymusa [Observing carcinoma thymus]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal*. 2019; 2: 110-112. [Ukrainian]
8. Muller-Hermelink H, Engel P, Kuo T. Tumors of thymus. In: *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*, Ed by WD Travis. Lyon: IARC Press; 2004. p. 148–247.
9. Klimova EM, Boyko VV, Drozdova LA. Diagnosticheskie i prognosticheskie markery miastenicheskikh i kholinergicheskikh krizov i ikh profilaktika pri razlichnykh fenotipakh miastenii [Diagnostic and prognostic markers of miasthenic and cholinergic crises and their prevention with different Miasthenia phenotypes]. *Kharkivska khirurgichna shkola* . 2015; 3(72): 6-12. [Russian]
10. Romagnani S. Regulation of the T cell response. *Clin Exp Allergy*. 2006; 36: 1357–1366. PMID: 17083345. doi. org/10.1111/j.1365-2222.2006.02606.x
11. Boyko VV, Klimova OM, Kudrevych OM. Diahnostychno znachymi pokaznyky imunorezystentnosti u khvorykh z morfofunktsionalnymy zminamy tymusa na tli miasteniyi i bez synaptychnykh porushen [Diagnostically significant indicators of immuno-resistance in patients with morphofunctional changes in thymus on the background of myasthenia and without synaptic disorders]. *Medytsyna sohodni i zavtra.* 2005; 2: 97-100. [Ukrainian]

УДК 616.438-006-092.19-039:614.1(477.54)

СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОПУХОЛЯМИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ХАРЬКОВСКОМ РЕГИОНЕ И АНАЛИЗ ДИАГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ТИМОМАМИ

Белозёров И. В., Проценко Е. С., Ремнёва Н. А., Чумак Л. И., Кудревич А. Н.

Резюме. *Целью* данного исследования было определение структуры заболеваемости опухолями вилочковой железы в Харьковском регионе с учетом гистологической классификации опухолей тимуса и анализ диагностически значимых показателей иммунного ответа пациентов с тимомами.

Материалы и методы. Были исследованы истории болезней 158 пациентов в возрасте от 16 до 80 лет с заболеваниями вилочковой железы в течение 2006-2019 годов. У больных с тимомами, которые также имели миастению (33 пациента, 40,7% от всех исследуемых пациентов с тимомами), анализировались показатели фагоцитарной активности гранулоцитарных нейтрофилов в гепаринизированной крови, фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, индекс завершенности фагоцитоза и активность белков системы комплемента до оперативного вмешательства. Также анализировались показатели количества Т-и В-лимфоцитов, полученных с помощью моноклональных антител ($CD2^+$, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD19^+$) (иммунофлуоресцентный метод).

Результаты. Была определена структура заболеваемости опухолями вилочковой железы в Харьковском регионе, учитывая гистологическую классификацию опухолей тимуса и показатели иммунного статуса больных с тимомами. В ходе исследования определена взаимосвязь показателей фагоцитарной активности гранулоцитарных нейтрофилов и активности белков системы комплемента, а также изменения соотношения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у больных с различными видами тимом.

Для лимфоэпителиальной тимомы характерно поражение преимущественно мужчин в возрастных группах 40-59 лет и 20-39 лет, а для лимфоидной тимомы - мужчин в возрастной группе 20-39 лет и женщин в возрастной группе 40-59 лет. У пациентов с лимфоидными тимомами выявлено достоверное снижение ($p < 0,05$) среднего значения фагоцитарного индекса, а у пациентов с лимфоэпителиальной тимомой достоверно снижены ($p<0,05$) субпопуляции Т-лимфоцитов $CD3^+$ и $CD4^+$, а у пациентов с лимфоидной тимомой достоверно снижены ($p < 0,05$) субпопуляции Т-лимфоцитов $CD4^+$и $CD8^+$. Увеличение средних значений маркеров $CD16^+$ и $CD19^+$ ($p < 0,05$) во всех группах наблюдения свидетельствуют о том, что процессы антителообразования у больных с тимомами является активированными независимо от типа тимомы.

Выводы. Структура патологии вилочковой железы у населения Харьковского региона характеризуется преобладанием опухолевой патологии в общей структуре патологии тимуса, которая составляет 51,3%, а лимфоэпителиальная и лимфоидная тимомы являются самыми распространенными опухолями тимуса, что были зарегистрированы у 64,2% и 30,8% пациентов с тимомами соответственно.

Ключевые слова: тимус, тимома, заболеваемость, иммунологические показатели.

UDC 616.438-006-092.19-039:614.1(477.54)

Incidence Structure of Thymus Tumors in the Kharkiv Region and Analysis of Diagnostically Significant Parameters of Immune Response in Patients with Thymomas

Belozorov I. V., Protsenko O. S., Remnyova N. O., Chumak L. I., Kudrevich O. M.

Abstract. *The purpose of the study* was to determine the structure of the incidence of thymus tumors in the Kharkiv region, taking into account the histological classification of thymus tumors and to analyze diagnostically significant indicators of the immune response of patients with thymomas.

Materials and methods. The medical histories of 158 patients aged 16 to 80 years with diseases of the thymus gland were studied during 2006-2019. The indices of phagocytic activity of granulocytic neutrophils in blood heparinization, phagocytic index, phagocytic number, phagocytosis completion index and activity of proteins of the complement system were analyzed. We also analyzed the indices of the number of T- and B-lymphocytes obtained using monoclonal antibodies ($CD2^+$, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD19^+$) (immunofluorescence method).

Results and discussion. The structure of the incidence of tumors of the thymus in the Kharkiv region was determined, taking into account the histological classification of tumors of the thymus and indicators of the immune status of patients with thymomas. The relationship was determined between the indicators of the phagocytic activity of granulocytic neutrophils and the activity of proteins of the complement system, as well as changes in the ratio of the subpopulation composition of T-lymphocytes in patients with different types of thymomas.

Lymphoepithelial thymoma is most widespread in male population in the age groups 40-59 and 20-39 years, and the lymphoid thymoma – in male population in the age group 20-39 years and female population in the age group 40-59 years. The significant decrease ($p < 0.05$) in the mean value of the phagocytic index was revealed in group of patients with lymphoid thymomas. The subpopulations of T-lymphocytes $CD3^+$ and $CD4^+$ were significantly reduced ($p < 0.05$) in group of patients with lymphoepithelial thymomas. The subpopulations of T-lymphocytes $CD4^+$ and $CD8^+$ were significantly reduced ($p < 0.05$) in group of patients with lymphoid thymomas. The increasing of the mean values of markers $CD16^+$ and $CD19^+$ ($p < 0.05$) in all study groups indicates that the processes of antibody production in patients with thymomas are activated regardless of the type of thymoma.

Conclusion. The structure of thymus pathology in the population of the Kharkiv region is characterized by the predominance of tumor pathology in the general structure of thymus pathology, which is 51.3%. The lymphoepithelial and lymphoid thymomas are the most common tumors of the thymus and were recorded in 64.2% and 30.8% of patients with thymomas, respectively.

Keywords: thymus, thymoma, morbidity, immunological parameters.

ORCID and contributionship:
Igor V. Belozorov : 0000-0002-4102-3220 [A, F]
Olena S. Protsenko : 0000-0001-6998-9783 [A, E]
Nataliia O. Remnyova : 0000-0002-6027-2601 [B, C]
Lyubov I. Chumak : 0000-0002-1381-6821 [C, D]
Olexander M. Kudrevich : 0000-0002-2086-8822 [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
Igor V. Belozorov
VN Karazin Kharkiv National University,
Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographical Anatomy
6, Svobody Sq., Kharkiv 61022, Ukraine
tel: +380502777855, e-mail: med@karazin.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/jmbs06.05.076
UDC 611-013.85:618.39-021.3
Ilika V. V., Garvasiuk O. V., Ilika O. V.

IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF TROPHOBLASTS CELLULAR REGULATION PROCESSES IN CHORIOAMNIONITIS AND BASAL DECIDUITIS COMBINED WITH IRON-DEFICIENCY ANEMIA IN GRAVIDAS

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The purpose of the study is to establish quantitative parameters of cell proliferation and apoptosis in the trophoblast of the chorionic villi in chorioamnionitis and basal deciduitis combined with iron-deficiency anemia in gravidas by means of immunohistochemical method.

Materials and methods. 198 placentas were examined. The immunohistochemical procedure was performed using primary antibodies against Ki-67 and Bax antigen with imaging by a polymer system with diaminobenzidine dye. The number of Ki-67-positive nuclei of the chorionic villi trophoblast was counted, and for the Bax antigen, the optical density of the immunohistochemical staining was measured by means of microdensitometric method. Comparison of differences in mean trends was performed using the odd Student's two-sided t-test ($p \leq 0.05$).

Results and discussion. The number of Ki-67-positive trophoblast nuclei in acute chorioamnionitis with iron-deficiency anemia in gravidas was 56±3.8 ‰, and the relative units of optical density of immunohistochemical staining for protein Bax – 0.234±0.0012, in chronic – 59±3.6 ‰ and 0.2, respectively.

The number of Ki-67-positive nuclei of the chorionic villi trophoblast was counted. Placentas with acute as well as chronic chorioamnionitis and basal deciduitis showed even higher averages ($p < 0.001$).

In acute basal deciduitis in anemia, the number of Ki-67-positive trophoblast nuclei was 56±3.2 ‰, the average optical density of immunohistochemical staining for protein Bax – 0.236±0.0016, in chronic – 57±3.7 and 0.249±0.0015, respectively.

It should be noted that in chronic chorioamnionitis and basal deciduitis, these rates were higher than in acute**.** With the same regularity the average indicators of optical density of immunohistochemical staining on protein Bax in a trophoblast of chorionic villi at comorbid iron-deficiency anemia concerning an inflammation without anemia increase.

We have shown that proliferative activity in iron-deficiency anemia varies with gestational age and placental prematurity, but iron-deficiency anemia in gravidas and chorionic tree maturation both individually and in combination lead to the intensification of these processes.

We obtained a justification for the arithmetic mean thickness and volume of the placenta relative to observations of placenta with inflammation without anemia in this comorbid pathology.

Conclusion. Iron-deficiency anemia in gravidas leads to the intensification of proliferative processes and Bax-dependent apoptosis in the trophoblast of the chorionic villi of the placenta relative to the placenta from physiological pregnancy. In acute as well as in chronic chorioamnionitis and basal deciduitis, the proliferative activity and apoptotic processes in the trophoblast of the chorionic villi of the placenta increase, while comorbid iron-deficiency anemia in gravidas intensifies only the processes of Bax-dependent apoptosis.

Keywords: inflammation of the placenta, trophoblast of the chorionic villi, anemia**.**

Research relation to the plans, programs and department themes. The work was performed at the Department of Pathological Anatomy of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine) as a part of research work "Improvement of pathological diagnosis of various forms of placental insufficiency", state registration number 0119U101347.

Introduction. The placenta is a biological monitoring organ, a pregnancy reflector, a prognosticator of health. The processes of cell number regulation play an important role in the growth of organs in the process of their development. In the absence of risky effects, the regulation of cell number is carried out mainly by regulating the intensity of cell proliferation and apoptosis (death) processes, which are normally in a certain balance [1]. Destruction of these mechanisms in the trophoblast, stromal and endothelial cells of the villous chorion, decidual and amniotic membranes lead to changes in the placental-fetal interrelationships, and afterward – to the formation of placental insufficiency [2]. The processes of proliferation and apoptosis in the chorionic villi under the influence of various factors on the placenta are of great interest for scientists [2-5]. For example, at the Department of Pathological Anatomy of Bukovinian State Medical University in the context of the research work: "Improvement of pathological diagnosis of various forms of placental insufficiency" the determination of the lev-

el of proliferative processes and processes of death in conditions of iron-deficiency anemia in gravidas (IDA) with impaired maturation of the chorionic tree in women who gave birth at 29-32 and 33-36 weeks of gestation is investigated[1].

Morphological manifestations of inflammation of the placenta have been and remain the subject of many studies [6-8]. Though, in Ukrainian and foreign scientific literature there are insufficient data on the processes of proliferation and apoptosis in the chorionic villi in chorioamnionitis and basal deciduitis. The influence of iron-deficiency anemia on the course of these processes in inflammation of the placenta in gravidas is not sufficiently studied. Even if scientific sources mention that moderate hypoxia in placental tissues caused by IDA leads to stimulation of proliferative processes in the trophoblast of the chorionic villi of the placenta, and strongly inhibits proliferation processes [9]. Through the evaluation of immunohistochemical method of expression of antigens Ki-67 and Bax the mechanisms of regulation of placental cell count in the combination of acute and chronic chorioamnionitis, as well as basal deciduitis with IDA can be better clarified.

The purpose of the study was to establish quantitative parameters of cell proliferation and apoptosis in the trophoblast of the chorionic villi of the placenta in acute and chronic chorioamnionitis and basal deciduitis in iron-deficiency anemia in gravidas by means of the immunohistochemical method.

Materials and methods. 198 placentas were studied in 37-40 weeks of gestation period. The number of observations in specific study groups is given in the **table**. In particular, in order to compare and interpret the data, placentas in physiological pregnancy (n = 20) and observation of iron-deficiency anemia in gravidas without inflammation of the placenta (n = 21) were studied. The investigation was done at the Department of Pathological Anatomy of Bukovinian State Medical University. The material for the study was carried out and collected on the basis of the children's department of the Regional Municipal non-profit Enterprise "Chernivtsi Regional Pathological Bureau" from 2014 to 2018 and material harvesting and research design were approved by the Biomedical Ethics Committee of Bukovinian State Medical University (protocols No. 2 dated April 10, 2014 and No. 4 dated December 19, 2019). The material was fixed for 20-22 hours in a 10% neutral-buffered formalin solution, followed by dehydration in an ethanol ascending battery and poured into paraffin at 560C. Serial sections (5 μm thick) were cut using a standard microtome. After histological sections have been dewaxed, an immunohistochemical procedure was performed using primary antibodies against Ki-67 antigen and Bax protein with visualization of primary antibodies by the polymer system (DAKO) with diaminobenzidine dye. The nuclei were incubated in Mayer's hematoxylin. Digital copies of the image were obtained using a Delta Optical Evolution 100 microscope (Plano chromatic lenses) and an Olympus SP-550UZ digital camera.

To quantify the results of immunohistochemical determination of Ki-67 antigen one counted the number of Ki-67-positive nuclei of the trophoblast of the chorionic villi of the placenta. To quantify the Bax antigen, the optical density of histochemical discoloration in relative units of optical density (in the range from "0") was measured by computer micro densitometry in the environment of the computer program ImageJ (1.48, W. Rasband, National Institutes of Health, USA) "10" to "1", on the basis of logarithmic transformations of brightness in gradations from "0" to "255"). The arithmetic means and their errors (for optical density) were calculated using the computer program PAST 3.16 (free license, O. Hammer, 2018) [11].

The comparisons of discrepancies in the mean trends were performed using an odd Student's two-sided t-test with a preliminary check of the normality of the distribution in the statistical samples. Differences at $p \leq 0.05$ were considered statistically significant.

Results. We have obtained data on a significant increase in the number of Ki-67-positive nuclei in the trophoblast of the chorionic villi at IDA (48±2.9 ‰) relative to the placentas of physiological pregnancy (3±0.9 ‰, $p < 0.001$), which were localized exclusively in the cytotrophoblast in individual mononuclear or dinuclear cells. Placentas with acute as well as chronic chorioamnionitis and basal deciduitis showed even higher averages ($p < 0.001$) **(Table).**

More interesting is the fact that comorbid IDA does not cause any form of inflammation of the chorionic and basal plates of the placenta to increase the proliferation of trophoblast of the chorionic villi of the placenta, which is confirmed by the average number of Ki-67-positive trophoblast nuclei ($p \leq 0.05$). The visual assessment of Ki-67-positive trophoblast nuclei in observations of chorioamnionitis in IDA can be performed in the **Figure 1.** The immunohistochemical study of the proapoptotic protein Bax in the trophoblast of the chorionic villi showed an equally clear expression of this antigen even during physiological pregnancy (0.123±0.0014), the level of which varied greatly within the same villi and from villi to villi. The character of the color was combined and diffuse-granular. In agreement with the quantitative indicators of the optical density of immunohistochemical staining in women with IDA placentas, there was an increase in the processes of apoptosis relative to the placenta from physiological pregnancy (0.204±0.0014, $p < 0.001$). According to the data in the **Table,** it is visible that the optical density of immunohistochemical staining for Bax protein in inflammation of the chorion-

Table – Quantitative indicators of immunohistochemical determination of proliferative antigen Ki-67 in the trophoblast of the chorionic villi of the placenta in combination with different forms of chorioamnionitis and basal deciduitis with iron deficiency anemia in gravidas (M±m)

Research groups	Ki-67 – positive nuclei in trophoblasts of chorionic villi (‰)		Optical density of immunohistochemical staining for Bax protein in the trophoblast of the chorionic villi *(relative unit optical density)*	
	Observation of inflammation of the manure during pregnancy without anemia	Observation of inflammation of the manure in iron deficiency anemia in gravidas	Observation of inflammation of the manure during pregnancy without anemia	Observation of inflammation of the manure in iron deficiency anemia in gravidas
Acute chorioamnionitis	*(n=23)* 54±2.3 p_1<0.001 p_2>0.05	*(n=21)* 56±3.8 p_3>0.05 p_4=0.03	*(n=23)* 0.206±0.0013 p_1<0.001 p_2>0.05	*(n=21)* 0.234±0.0012 p_3<0.001 p_4<0.001
Chronic chorioamnionitis	*(n=20)* 57±3.5 p_1<0.001 p_2>0.05	(*n=21)* 59±3.6 p_3>0.05 p_4=0.02	*(n=20)* 0.218±0.0015 p_1<0.001 p_2<0.001	*(n=21)* 0.230±0.0014 p_3<0.001 p_4<0.001
Acute basal deciduitis	*(n=16*) 53±3.1 p_1<0.001 p_2>0.05	*(n=15*) 56±3.2 p_3>0.05 p_4>0.05	*(n=16)* 0.212±0.0014 p_1<0.001 p_2<0.001	*(n=15)* 0.236±0.0016 p_3<0.001 p_4<0.001
Chronic basal deciduitis	*(n=21)* 55±2.8 p_1<0.001 p_2>0.05	*(n=20)* 57±3.7 p_3>0.05 p_4>0.05	*(n=21)* 0.224±0.0016 p_1<0.001 p_2<0.001	*(n=20)* 0.249±0.0015 p_3<0.001 p_4<0.001

Notes: p_1 – the probability of the difference between the physiological pregnancy and the study group; p_2 – the probability of the difference between the group of placentas with IDA and the study group; p_3 – the probability of the difference between the inflammation and comorbid inflammation in IDA; p_4 – the probability of the difference between the inflammation in combination with IDA and without inflammation in IDA.

ic and basal plates of the placenta on average, with a high statistical probability, is higher relative to observations of physiological pregnancy. It should be noted that in chronic chorioamnionitis and basal deciduitis, these rates were higher than in acute **(Figure 2).** With the same regularity the average indicators of optical density of immunohistochemical staining on protein Bax in a trophoblast of chorionic villi at comorbid IDA concerning an inflammation without anemia increase.

Discussion. The intensification of proliferative processes in the trophoblast of the chorionic villi of the placenta in IDA is confirmed by the results of other

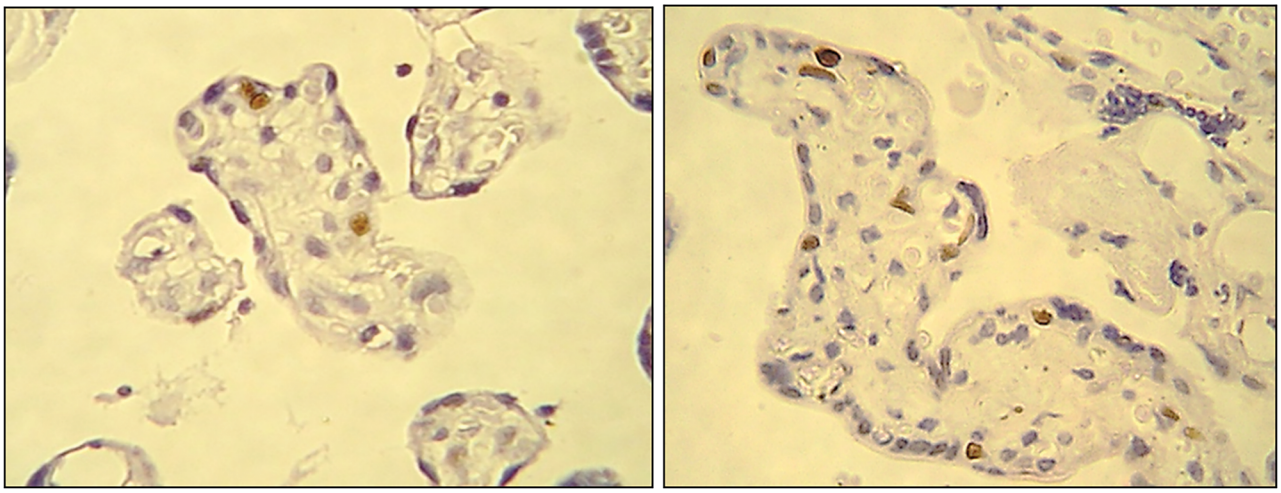


Figure 1 – Ki-67-positive nuclei in the trophoblast of the chorionic villi in acute chorioamnionitis in IDA (left) and chronic chorioamnionitis in IDA (right). Optical zoom: Ob. 40^x.Oc. 10^x

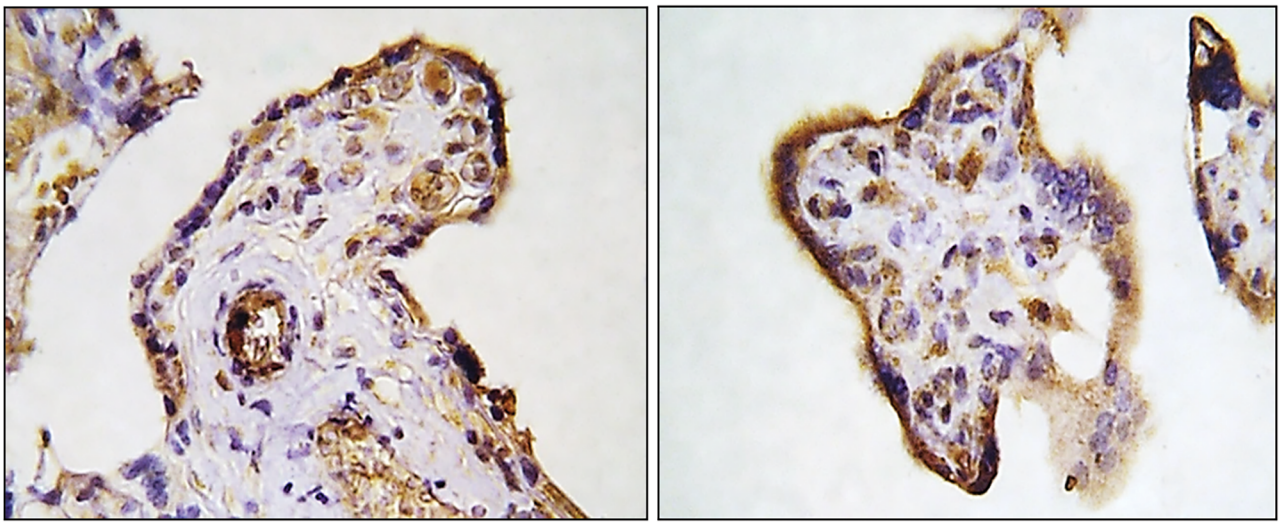


Figure 2 – Expression of the Bax protein in the trophoblast of the chorionic villi in chronic chorioamnionitis in IDA (left) and chronic basal deciduitis in IDA (right). Optical zoom: Ob. 40^x. Oc. 10^x

researchers who showed that according to the degree of IDA there was a significant quantitative proliferative response of cytotrophoblast of placental villi, with certain features depending on the type [12]. In addition, in our other studies [1], we have shown that proliferative activity in IDA varies with gestational age and placental prematurity, but iron-deficiency anemia in gravidas and chorionic tree maturation both individually and in combination lead to the intensification of these processes.

Our research data on the increase of apoptosis processes in the trophoblast of the chorionic villi of the placenta in IDA, which are identical to the results of other researchers [4, 14], can be related to the development of hypoxia in response to anemia which quickly depletes cell energy systems and leads to its death [14]. The intensification of Bax-dependent apoptosis processes in acute inflammation of the chorionic and basal plates of the placenta probably occurs with the contribution of cytotoxic leukocytes, which are able to use a special transmembrane respiratory chain of the plasma membrane to form superoxides and bombard the target cell stimulating apoptosis, in particular through oxidation in particular due to the oxidation of phosphatidylserine in the plasma membrane of the target cell [15]. In chronic inflammation, the intensification of apoptotic processes is mainly due to the increasing severity of inflammation and increased activity of free radical processes, which is confirmed by our previously obtained data on high levels of nitroperoxides in placental structures [16], which begin to induce apoptosis. In this case, the side effect of IDA, taking into account the even greater intensity of free radical processes, insufficient oxygen transport with the depletion of the energy systems of the cell, more intensely triggers the mechanism of apoptosis. The same apoptotic activity in the trophoblast of the chorionic villi was shown by scientists who studied the inflammatory processes of the placenta as a result of infection with Mycobacterium tuberculosis [17].

According to the scientific works, when the trophoblast surface is damaged, it stimulates proliferative processes [9]. Since the inflammation of the placenta alters the surface of the trophoblast, which may be due to the intensification of free radical processes [16] in the maternal blood of placental intervillous spaces due to damaged syncytiotrophoblast and primarily the surface of microvilli, this confirms placenta in various forms of chorioamnionitis and basal deciduitis. According to our scientific research in immunohistochemical study of the proliferative antigen Ki-67 in IDA, in comorbid iron-deficiency anemia in gravidas, hypoxia is aggravated by strong cross-links between these conditions. The inflammation creates hypoxic conditions due to increased metabolic activity, and hypoxia at the site of inflammation can cause vascular damage, blood coagulation, and blood flow blockage, which ultimately inhibit the proliferation.

Consequently, based on the results of proliferative activity reduction with activation of Bax-dependent apoptosis in the trophoblast of the chorionic villi of the placenta in acute, as well as in chronic chorioamnionitis and basal deciduitis in combination with IDA, we also obtained a justification for the arithmetic mean thickness and volume of the placenta relative to observations of placenta with inflammation without anemia in this comorbid pathology [18].

Conclusion. The results of our research can serve as additional criteria for the pathological diagnosis of acute and chronic forms of chorioamnionitis and basal deciduitis with the determination of morphological differences caused by iron-deficiency anemia in gravidas out of the inflammatory foci.

Iron-deficiency anemia in gravidas leads to the intensification of proliferative processes and Bax-dependent apoptosis in the trophoblast of the chorionic villi of the placenta relative to the placenta from physiological pregnancy. In acute as well as in chronic chorioamnionitis and basal deciduitis, the proliferative activity and apoptotic processes in the trophoblast of the chorionic villi of the placenta increase, while comorbid iron-deficiency anemia in gravidas intensifies only the processes of Bax-dependent apoptosis.

Perspective for further research is to establish the features of proliferation and apoptosis in the trophoblast of the chorionic villi of the placenta at other stages of gestation in chorioamnionitis and basal deciduitis in iron-deficiency anemia in gravidas.

References

1. Garvasiuk OV. Immunohistochemical examination of the regulation processes of the villous trophoblast cellular mass in case of iron deficiency in pregnancy and preterm maturation of the placental chorionic tree. *Bukovynian Medical Bulletin.* 2018;22(3):8–13. doi: 10.24061/2413-0737.XXII.3.87.2018.56
2. Zhyvetska-Denisova AA, Vorobyova II, Tkachenko VB, Podolsky VV, Tykha VG. The placenta as a mirror of pregnancy (literature review). *Woman's health*. 2019;3(139):101–106. doi: 10.15574/HW.2019.139.101
3. Mo HQ, Tian FJ, Li X, Zhang J, Ma XL, Zeng WH, et al. ANXA7 regulates trophoblast proliferation and apoptosis in preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2019 Dec;82(6):e13183. PMID: 31446642. doi: 10.1111/aji.13183.
4. Kostyuk VM. The influence of iron deficiency anemia in gravidas on synthetic function and activity of apoptosis processes in the peripheral cytotrophoblast of the placenta. *Arch Clin Med*. 2013; 1: 45–7.
5. Khovhaeva PA, Krasniy AM, Tyutyunnik NV, Sergunina OA, Ganichkina MB, et al. Placental apoptosis in preeclampsia. *Medical Council.* 2016;(2):102–104. doi: 10.21518/2079-701X-2016-2-102-104
6. Anoshina TM. Morphologic and immunohistochemical characteristics of placenta structure in hiv-associated herpes viral infection. *Actual problems of modern medicine.* 2016;16(3):141–5.
7. Kim CJ, Romero R, Chaemsaithong P, Kim JS. Chronic Inflammation of the Placenta: Definition, Classification, Pathogenesis, and Clinical Significance. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 Suppl):S53–S69. PMID: 26428503. PMCID: PMC4782598. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.041
8. Maymon E, Romero R, Bhatti G, Chaemsaithong P, Gomez-Lopez N, Panaitescu B, et al. Chronic inflammatory lesions of the placenta are associated with an up-regulation of amniotic fluid CXCR3: A marker of allograft rejection. *J Perinat Med*. 2018;46(2):123–37. PMID: 28829757. PMCID: PMC5797487. doi: 10.1515/jpm-2017-0042
9. Benirschke K, BurtonGJ, Baergen RN. *Pathologyofthehuman placenta*. 2th ed. NY: Springer; 2011. 974 p. PMCID: PMC3381679. doi: 10.1007/978-3-642-23941-0
10. Ferreira T, Rasband W. ImageJ. User Guide. ImageJ/Fiji 1.46. NY: National Institute of Health; 2012. 198 p.
11. Hammer Ø. PAST: *Paleontological Statistics. Version 3.19. Reference Manual.* Oslo: Natural History Museum University of Oslo; 2018. 259 p.
12. Davydenko IS, Zadorozhna TD. Expression of proliferating cell nuclear antigen in nuclei of chorial villi trophoblast of placenta at iron deficiency anemia of the pregnant women. *Perinatol Pediatr*. 2005;1/2:22–25.
13. Ancheva IA. *Dysfunktsiya platsenty pry anemiyi vahitnykh: diahnostyka, vedennya vahitnosti i profilaktyka* [Dysfunction of the placenta of pregnant women with anemia, diagnostics and prevention of pregnancy]. Abstr. Dr. Sci. (Med.). Odessa; 2015. 271 s. [Ukrainian]
14. Zadnipryany IV, Tretyakova OS, Sataeva TP. Perinatal hypoxia as an inducer of cardiomyocyte apoptosis in neonates. *World Med Biol.* 2014; 1: 169–76.
15. Pavlyshyn GA, Sarapuk IM, Yukhimchuk AT. Modern views on the role of neutrophils and apoptosis in the pathogenesis of inflammatory processes. *Int J Pediatr Obstetr Gynecol.* 2014; 5 (1): 69–81.
16. Ilika VV, Davydenko IS. Chemiluminescent studying of nitro-peroxides in placental structures in chorionamnionitis and basal deciduitis in pregnant women with iron deficiency anemia. *Ukr J Med Biol Sport.* 2018;3(5):36–40. doi: doi: 10.26693/jmbs03.05.036
17. Goshovska AV. The state of invasive cytotrophoblast of the basal plate of the placenta of gravidas infected with tuberculous mycobacterium. *Clin Anat Operat Surg.* 2009;8(1):33–6.
18. Ilika VV, Davydenko IS. Results of placental organometric study and histochemical study of collagen fibers in chorioamnionitis and basal deciduitis with concomitant iron deficiency anemia in pregnant women. *Sci Bull Marine Med.* 2018;3:109–16. doi: 10.5281/zenodo.1450851

УДК 611-013.85:618.39-021.3

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ КЛЕТОЧНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ТРОФОБЛАСТА ПРИ ХОРИОАМНИОНИТЕ И БАЗАЛЬНОМ ДЕЦИДУИТЕ НА ФОНЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ

Илика В. В., Гарвасюк А. В., Илика А. В.

Резюме. *Цель исследования.* Иммуногистохимическим методом установить количественные параметры клеточной пролиферации и апоптоза в трофобласте хориальних ворсинок плаценты при остром и хроническом хориомнионите, а также базальном децидуите при железодефицитной анемии беременных.

Метериали и методы исследования. Исследовано 198 плацент. Иммуногистохимическую методику выполняли с применением первичных антител против антигена Ki-67 и Bax с визуализацией полимерной системой с красителем диаминобензидином. Подсчитывали количество Ki-67-позитиных ядер трофобласта хориальных ворсинок, а для антигена Bax, методом микроденситометрии измеряли оптическую плотность иммуногистохимической окраски (в относительных единицах оптической плотности). Сравнение различий в средних тенденциях осуществляли с помощью двустороннего непарного критерия Стьюдента с предварительной проверкой нормальности распределения в статистических выборках. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования. Количество Ki-67-позитивных ядер трофобласта при остром хориоамнионите с железодефицитной анемией беременных составило 56±3.8 ‰, а относительные единицы оптической плотности иммуногистохимической окраски протеина Bax – 0.234±0.0012, при хроническом – 59±3.6 ‰ и 0.230±0.0014 соответственно. При остром базальном децидуите на фоне анемии количество Ki-67-позитивных ядер трофобласта составила – 56±3.2 ‰, средние показатели оптической плотности иммуногистохимической окраски протеина Bax – 0.236±0.0016, при хроническом – 57±3.7 и 0.249±0.0015 соответственно.

Выводы. Железодефицитная анемия беременных интенсифицирует пролиферативные процессы и Bax-зависимый апоптоз в трофобласте хориальных ворсинок плаценты. При остром, а также хроническом хориоамнионите и базальном децидуите растет пролиферативная активность и апоптотические процессы в трофобласте хориальных ворсинок плаценты, при этом железодефицитная анемия беременных при воспалении интенсифицирует только процессы Bax-зависимого апоптоза.

Ключевые слова: воспаление плаценты, трофобласт хориальной пластинки, анемия.

УДК 611-013.85:618.39-021.3

ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОЦЕСІВ КЛІТИННОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТРОФОБЛАСТА ПРИ ХОРІОАМНІОНІТІ ТА БАЗАЛЬНОМУ ДЕЦИДУЇТІ НА ТЛІ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ

Іліка В. В., Гарвасюк О. В., Іліка О. В.

Резюме. *Мета дослідження.* Імуногістохімічним методом встановити кількісні параметри клітинної проліферації та апоптозу в трофобласті хоріальних ворсинок плаценти при гострому та хронічному хоріомніоніті, а також базальному децидуїті на тлі залізодефіцитної анемії вагітних.

Метеріали і методи дослідження. Досліджено 198 плацент. Імуногістохімічну методику виконували із застосуванням первинних антитіл проти антигену Ki-67 та Bax із візуалізацією полімерною системою із барвником діамінобензидином. Підраховували кількість Ki-67–позитивних ядер трофобласта хоріальних ворсинок, а для антигену Bax, мікроденситометричним методом вимірювали оптичну густину імуногістохімічного забарвлення (у відносних одиницях оптичної густини). Порівняння розбіжностей у середніх тенденціях здійснювали за допомогою двобічного непарного критерію Стьюдента з попередньою перевіркою нормальності розподілу у статистичних вибірках. Статистично значущими вважали розбіжності при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження. Кількісті Ki-67–позитивних ядер трофобласта при гострому хоріоамніоніті із залізодефіцитною анемією вагітних становила 56±3.8 ‰, а відносні одиниці оптичної густини імуногістохімічного забарвлення на протеїн Bax – 0.234±0.0012, при хронічному – 59±3.6 ‰ та 0.230±0.0014 відповідно. При гострому базальному децидуїті на тлі анемії кількість Ki-67–позитивних ядер трофобласта склала – 56±3.2 ‰, середні показники оптична густина імуногістохімічного забарвлення на протеїн Bax – 0.236±0.0016, при хронічному – 57±3.7 та 0.249±0.0015 відповідно.

Висновки. Залізодефіцитна анемія вагітних інтенсифікує проліферативні процеси та Bax-залежний апоптоз у трофобласті хоріальних ворсинок плаценти. При гострому, а також хронічному хоріоамніоніті та базальному децидуїті зростає проліферативна активність та апоптотичні процеси у трофобласті

хоріальних ворсинок плаценти, при цьому коморбідна залізодефіцитна анемія вагітних інтенсифікує тільки процеси Bax-залежного апоптозу.

Ключові слова: запалення плаценти, трофобласт хоріальної пластинки, анемія.

ORCID and contributionship:
Vitalii V. Ilika : 0000-0002-3714-9883[A,B,D,F]
Oleksandra V. Garvasiuk : 0000-0002-1936-2015[C,E]
Olena V. Ilika : 0000-0001-5468-1436[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
Vitalii V. Ilika
Bukovinian State Medical University,
Department of Pathological Anatomy
2, Theater Square, Chernivtsi 58000, Ukraine
tel: +380951477073, e-mail: vitaliy.ilika@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/jmbs06.05.083
УДК 616-001.45-092.11
Козлова Ю. В., Колдунов В. В., Алексєєнко О. А., Козлова К. С., Гончаренко С. О.

ВИБУХО-ІНДУКОВАНА НЕЙРОТРАВМА (ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ)

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Метою дослідження стало вивчення наслідків впливу повітряно-ударної хвилі на функціональний та морфологічний стан центральної нервової системи.

Матеріал та методи. Дослідження проведені на 36 білих щурах-самцях лінії Wistar віком 5-7 місяців, масою 180-220 г. Відібрані щури були розділені на дві групи: I - експериментальна група (n=18), тварин якої наркотизували галотаном, фіксували та моделювали вибухо-індуковану нейротравму шляхом генерації бароакустичної хвилі з надлишковим тиском 26,4±3,6 кПа. II - контрольна група (n=18). Функціональні зміни досліджували в лабіринті Барнса. Для патоморфологічного дослідження зрізи головного мозку забарвлювали гематоксиліном і еозином. Усі маніпуляції проводили із дотриманням біоетики. Дослідження стану просторової пам'яті в експериментальних тварин показали достовірні (P <0,05) кількісні (зменшення латентного часу в 2 рази) і якісні (підвищення тривожності) відмінності у порівнянні з щурами контрольної групи як в гострому, так і в ранньому посттравматичному періоді, що свідчать про порушення орієнтовно-просторової пам'яті.

Результати дослідження. Аналіз результатів досліджень пам'яті в лабіринті Barnes показав значне збільшення (P <0,05) прихованого часу входження в укриття у щурів експериментальної групи в гострий і ранній посттравматичний період, що вказує на знецінення пам'яті. Загальні характеристики поведінки щурів в експериментальній групі показали збільшення тривоги і дезорієнтації, що виражалося в підвищеному дослідженні «фальшивих притулків» в хаотичному порядку. Динаміка розвитку патоморфологічних змін головного мозку мала в досліджувані терміни характерні ознаки вибухової травми.

Висновки. Таким чином, були встановлені кількісні (збільшення латентного часу) та якісні (підвищена тривожність) ознаки порушення орієнтовно-просторової пам'яті та розвиток специфічних патоморфологічних ознак вибухового ураження мозку у щурів дослідної групи.

Ключові слова: вибухо-індукована нейротравма, патофізіологія, патоморфологія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної теми кафедри патологічної фізіології ДДМУ «Механізми формування змін центральної нервової системи після впливу екстремальних факторів», № державної реєстрації 0120U105394.

Вступ. Черепно-мозкова травма (ЧМТ) залишається однією з провідних причин смертності та непрацездатності серед людей молодого віку. Про це свідчать дані аналізу всесвітньої епідеміологічної статистики щодо показників розповсюдженості (від 83 до 580 на 100 тисяч населення) та смертності населення (від 6,3 до 40,8 на 100 тисяч населення) від ЧМТ. Причому в Україні частота ЧМТ коливається від 400-420 випадків на 100 тисяч населення в рік, а показник смертності складає 24 на 100 тисяч населення в рік. В структурі зовнішніх причин ЧМТ, за даними світової статистики, перше місце посідають дорожньо-транспортні події та побутові травми (60-90%) в умовах мирного часу [1, 2].

ЧМТ у осіб молодше 50 років є однією із основних причин когнітивних порушень, в патогенезі яких лежать атрофічні зміни в структурах ГМ [3].

В свою чергу, структура причин ЧМТ змінюється при розгортанні військових операцій, коли вибухо-індукована нейротравма (ВІНТ) домінує серед військових. Бойова патологія, в особливості мінно-вибухова травма, стає основною причиною військових втрат [4, 5].

Відомо, що є й вибухові травми мирного часу, які виникають в умовах повсякденного життя - в промисловості і на транспорті, коли зазвичай раптово відбуваються випадкові або навмисні вибухи газу в шахтах тощо [6].

Клінічні дослідження вказують на те, що ВІНТ тяжкого ступеня частіше призводить до летальних наслідків. В той час, як ВІНТ легкого та середнього ступенів тяжкості призводить до непрацездатності людей за рахунок когнітивних порушень, що прогресують [7, 8]. Проте, до цього часу не з'ясовані механізми ушкодження різних структур головного мозку, виникнення яких залежить від багатьох факторів, зокрема, від величини та тривалості надлишкового тиску під час вибуху [9, 10, 11].

Таким чином, надзвичайно висока поширеність і неухильне зростання числа ВІНТ, високий відсоток ускладнень, непрацездатність великих

груп населення зумовлюють актуальність вивчення цієї медичної та соціальної проблеми та розробку заходів з удосконаленням моделі надання медичної допомоги цим хворим.

Мета дослідження – вивчення наслідків впливу повітряно-ударної хвилі на функціональний та морфологічний стан ЦНС.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведені на 36 білих щурах-самцях лінії Wistar віком 5-7 місяців, масою 180-220 г [12]. Відібрані щури були розділені на дві групи: I - експериментальна група (n=18), тварин якої наркотизували галотаном (Halothan Hoechst AG, Germany), фіксували та моделювали вибухо-індуковану нейротравму шляхом генерації бароакустичної хвилі з надлишковим тиском 26,4±3,6 кПа на власноруч виготовленому пристрої [13]. Щурів після наркотизації фіксували в горизонтальному положенні на животі головним кінцем до дульного зрізу пристрою на відстані до 5 см. II - контрольна група (n=18), тварини якої піддавались тільки інгаляційному наркозу галотаном і фіксації в горизонтальному положенні.

Функціональні зміни досліджували в лабіринті Барнса. Пристрій представлений ареною діаметром 122 см з пластику чорно-сірого кольору, яка зафіксована на рівні 100 см від поверхні полу на металевій підставці. По периметру арени було розташовано на однаковій відстані один від одного та від центра 20 отворів діаметром 10,5 см. Один з отворів перетворено на притулок. Решта отворів є «фальшивими притулками» - не глибокі, в яких неможливо сховатись. В центрі арени знаходилась закрита камера, яку можливо було прибрати. Після кожної тварини арену обробляли спиртовим розчином.

Перед тестуванням усі тварини проходили 5-ти денне навчання, після якого було відібрано тільки тих тварин, які знаходили притулок протягом 5 хвилин [14]. Для проведення експерименту щурів за 30 хвилин заносили з віварію в лабораторію. Кожну тварину на 2 хвилини розміщали в притулок, після чого доставали і переміщували в закриту камеру, яку відразу прибирали, і щур опинявся на відкритій арені. Протягом 5-ти хвилин оцінювали латентний час потрапляння тварини в притулок та кількість обстежень «фальшивих притулків». Пересування тварин фіксували на відеокамеру.

Для патоморфологічного дослідження після евтаназії в щурів на 1-шу, 7-му, 14-ту та 21-шу добу вилучали головний мозок, який упродовж 24-х годин фіксували в 10% розчині формаліну. Після фіксації головний мозок розрізали у фронтальній площині на частки з подальшою заливкою їх в парафін та виготовленням гістологічних блоків. На початковому етапі готували парафінові зрізи із забарвленням їх гематоксиліном та еозином у відповідності до прийнятих стандартів [15]. Забарвлені препарати зневоднювали в спиртах та просвітлювали в ксилолі. Потім поміщали зрізи на предметне скло з фіксацією їх в канадському бальзамі. Отримані гістологічні препарати вивчали за допомогою оптичного мікроскопа (окуляр х10; об'єктив х10, 20). Проводили фотофіксацію різних ділянок головного мозку за допомогою цифрової фотокамери [15].

Відповідність етичним стандартам. Тварини утримувались у стандартних умовах та на стандартному раціоні віварію ДДМУ, усі дослідження проведено відповідно до сучасних міжнародних вимог і норм гуманного відношення до тварин (Конвенція Ради Європи від 18.03.1986 р. (Страсбург); Гельсінська декларація 1975 р., переглянута і доповнена у 2000 р., Закон України від 21.02.2006 р. №3447-IV), що засвідчено витягом з протоколу засідання комісії з питань біомедичної етики ДЗ "ДМА" № 7 від 28.10.2020.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA). Математична обробка включала розрахунки середніх арифметичних значень (M) та стандартних відхилень (σ). Для визначення ступеню та характеру зв'язку між параметрами дослідження було використано порівняльний аналіз (U-критерій Манна-Уітні). Отримані результати вважалися статистично достовірними при $P < 0.01$, $P < 0.05$.

Результати дослідження. Дослідження пам'яті в експерименті є досить інформативним для оцінки порушення функцій головного мозку. Аналіз латентного часу упродовж навчання в лабіринті Барнса у щурів обох груп показав поступове лінійне зменшення середнього часу з 260,5±23,4 ($P < 0,05$) секунд до 79,6±6,5 ($P < 0,05$) секунд на п'ятий день навчання. На першу добу після впливу повітряної ударної хвилі і на сьому добу у щурів контрольної групи латентний час заходу в притулок відповідно становив 135,7±11,4 ($P < 0,05$) та 94,6±8,4 ($P < 0,05$) секунд. Підрахунок латентного часу заходу в притулок на сьому добу у щурів експериментальної групи, які знайшли притулок, показав 261,3±17,8 ($P < 0,05$) секунд.

Загальна характеристика поведінки щурів експериментальної групи свідчила про підвищення тривожності та дезорієнтацію щурів в лабіринті Барнса. Ознаками цих станів було підвищення рівня дослідження «фальшивих притулків» в хаотичному порядку. Щури експериментальної групи рухались по периметру кола, минаючи необхідний притулок, навіть після дослідження. В той час, як щури контрольної групи почувалися досить

зручно, після короткочасного дослідження, швидко адаптувалися, пересікали лабіринт крізь центр.

Виявлені зміни свідчать про достовірні порушення просторової орієнтації та пам'яті у щурів експериментальної групи, які мають місце як і в гострому (більш виражені), так і в ранньому посттравматичному періодах.

Аналіз фронтальних гістологічних зрізів головного мозку (ГМ) щурів протягом 21-ї доби після впливу повітряної ударної хвилі у порівнянні з контрольною групою тварин показав певну залежність морфологічної картини від терміну спостереження. За отриманими даними, найбільш яскравою та вразливою була перша доба спостереження посттравматичного періоду. В мікроскопічній картині на усіх досліджених зрізах були виявлені екстравазальні скупчення незмінних еритроцитів, десквамація ендотелію судин, неоднорідність забарвлення нейронів при застосуванні гематоксиліну та еозину.

Аналіз даних в ранньому періоді травматичного процесу (1-ша доба - 3 тижні після впливу травми) показав, що в цей період спостереження мікроскопічна картина речовини ГМ змінювалася. На гістологічних препаратах ГМ в період з 7-ої до 14-ої доби виявляли різко виражений периваскулярний та перицелюлярний набряк.

В експериментальній групі щурів на 21-шу добу спостереження в перивентрикулярних ділянках ГМ спостерігалися значно розширені ендотеліальні канали.

Обговорення отриманих результатів. Проведена комплексна оцінка стану ЦНС в динаміці гострого та раннього посттравматичного періоду легкої ВІНТ із визначенням стану просторової пам'яті та патоморфологічних змін структур ГМ показала достовірні відмінності між контрольною та експериментальною групами тварин. Просторова орієнтація та пам'ять – найважливіші складові когнітивної сфери людини, яка контролюється нейронними зв'язками гіпокампу. З клінічних досліджень відомо, що контузійні ушкодження ГМ суттєво порушують орієнтацію у просторі [16, 17]. Вивчені в даному дослідженні зміни просторової орієнтації в лабіринті Барнса у експериментальних тварин показали достовірні кількісні відмінності у порівнянні з щурами контрольної групи як в гострому, так і в ранньому посттравматичному періоді.

Отримані результати підтверджують клінічну картину появи розладів пам'яті у людей внаслідок вибуху [18, 19].

В низці як вітчизняних, так і іноземних досліджень динаміка розвитку патоморфологічних змін після черепно-мозкової травми різного ґенезу представлена досить ретельно з погодинними, щодобовими та щотижневими характеристиками [20, 21, 22]. Але це не стосувалося вибухо-індукованої нейротравми. Аналіз динаміки розвитку патоморфологічних змін головного мозку за результатами мікроскопічного дослідження виявив характерні ознаки у вигляді дифузних мікрогеморагій в ділянці гіпокампу в гострому періоді травми, дифузних ділянок периваскулярного та перицелюлярного набряку в ранньому посттравматичному періоді та порушень внутрішньомозкової судинної ауторегуляції у вигляді паретично розширених капілярів в навколошлуночкових структурах ГМ на 2-ий-3-ій тиждень посттравматичного періоду.

Висновки. Дослідження стану просторової пам'яті в експериментальних тварин показали достовірні ($P < 0,05$) кількісні (зменшення латентного часу в 2 рази) і якісні (підвищення тривожності) відмінності у порівнянні з щурами контрольної групи як в гострому, так і в ранньому післятравматичному періоді, що свідчать про порушення орієнтовно-просторової пам'яті.

Динаміка розвитку патоморфологічних змін головного мозку мала в досліджувані терміни характерні ознаки у вигляді дифузних мікрогеморагій в ділянці гіпокампу в гострому періоді травми, дифузних ділянок периваскулярного та перицелюлярного набряку в ранньому посттравматичному періоді та паретично розширених капілярів в навколошлуночкових структурах головного мозку на 2-ий-3-ій тиждень посттравматичного періоду.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть направлені на розкриття патогенезу вибухо-індукованої нейротравми з урахуванням патофізіологічних, патоморфологічних та патобіохімічних змін.

References

1. Shan'ko JuG, Sydorovych RR, Tanyn AL, Neled'ko AN, Zhuravlev VA. Jepidemiologija cherepno-mozgovoj travmy v Respublike Belarus' [Epidemiology of traumatic brain injury in the Republic of Belarus]. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*. 2017; 5(91): 31-37. [Russian]. doi: 10.22141/2224-0713.5.91.2017.110854
2. Chernenko II, Chuhno IA. Epidemiologichni ta klinichni aspekty naslidkiv cherepno-mozkovoi' travmy [Epidemiological and clinical aspects of the consequences of traumatic brain injury]. *Visnyk social'noi' gigijeny ta organizacii ohorony zdorov'ja Ukrai'ny*. 2017; 4(74): 5-11. [Ukrainian]
3. Lemprière S. Brain and blood biomarkers of chronic traumatic encephalopathy. *Nat Rev Neurol*. 2020 16(4): 186. PMID: 32144386. doi: 10.1038/s41582-020-0340-8

4. Mazuchowski EL, Kotwal RS, Janak JC, Howard JT, Harcke HT, Montgomery HR, et al. Mortality review of US Special Operations Command battle-injured fatalities. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020 88(5): 686-695. PMID: 32039975. doi: 10.1097/TA.0000000000002610
5. Babkina OP, Stognijev JuO, Benaissa MV. Sudovo-medychna ekspertyza letal'noi' minno-vybuhovoi' travmy v umovah nadzvychajnoi' sytuacii' v Ukrai'ni [Forensic examination of a lethal mine explosion injury in an emergency situation in Ukraine]. *Visnyk VDNZU Ukrai'ns'ka medychna stomatologichna akademija*. 2016; 3(55): 37-41. [Ukrainian]
6. Uzunalli G, Herr S, Dieterly AM, Shi R, Lyle LT. Structural disruption of the blood-brain barrier in repetitive primary blast injury. *Fluids Barriers CNS*. 2021 18(1): 2. PMID: 33413513. PMCID: PMC7789532. doi: 10.1186/s12987-020-00231-2
7. Denny JW, Brown RJ, Head MG, Batchelor J, Dickinson AS. Allocation of funding into blast injury-related research and blast traumatic brain injury between 2000 and 2019: Analysis of global investments from public and philanthropic funders. *BMJ Mil Health*. 2020 Nov 26;bmjmilitary-2020-001655. PMID: 33243763. doi: 10.2139/ssrn.3688866
8. Mac Donald CL, Barber J, Patterson J, Johnson AM, Parsey C, Scott B, et al. Comparison of clinical outcomes 1 and 5 years post-injury following combat concussion. *Neurology.* 2021 96(3): e387-e398. PMID: 33177226. PMCID: PMC7884983. doi: 10.1212/WNL.0000000000011089
9. Phipps H, Mondello S, Wilson A, Dittmer T, Rohde NN, Schroeder PJ, et al. Characteristics and Impact of U.S. Military blast-related mild traumatic brain injury: a systematic review. *Front Neurol.* 2020; 11: 559318. PMID: 33224086. PMCID: PMC7667277. doi: 10.3389/fneur.2020.559318
10. McKee AC. The Neuropathology of Chronic Traumatic Encephalopathy: The Status of the Literature. *Semin Neurol*. 2020; 40(4): 359-369. PMID: 32712946. doi: 10.1055/s-0040-1713632
11. Cernak I. Understanding blast-induced neurotrauma: how far have we come? *Concussion*. 2017 2(3): CNC42. PMID: 30202583. PMCID: PMC6093818. doi: 10.2217/cnc-2017-0006
12. Pishak VP, Vysoc'ka VG, Magaljas VM. *Laboratorni tvaryny v medyko-biologichnyh eksperymentah* [Laboratory animals in medical and biological experiments]. Chernivci : Meduniversytet, 2006; 350 s. [Ukrainian]
13. *Patent 146858 Ukraine*, МПК (2006): G09B 23/28 (2006.01), B01J 3/00. Prystriy dlya doslidzhennya diyi na orhanizm udarnoyi khvyli vybukhu [Device for studing the effect of the shock wave of an explosion on the body] / Kozlova JuV, Abdul-Ogly LV, Kosharnyj AV, Kytova IV, Korzachenko MA. (UA); zayavnik i vlasnik patentu Dnipro State Medical University MOZ Ukraine (UA). № u202100358; zayavl 01.02.21 ; opubl 25.03.21. Byul № 12. [Ukrainian]
14. Van Den Herrewegen Y, Denewet L, Buckinx A, Albertini G, Van Eeckhaut A, Smolders I, et al. The Barnes maze task reveals specific impairment of spatial learning strategy in the intrahippocampal kainic acid model for temporal lobe epilepsy. *Neurochem Res*. 2019; 44(3): 600-608. PMID: 30097883. doi: 10.1007/s11064-018-2610-z
15. Korzhevskij DE, Giljarov AV. *Osnovy gistologicheskoj tehniki* [Basics of histological machinery]. SPb: SpecLit; 2010. 95 p. [Russian]
16. Tsao JW, Stentz LA, Rouhanian M. Effect of concussion and blast exposure on symptoms after military deployment. *Neurology.* 2017; 89(19): 2010-2016. PMID: 29030450. doi: 10.1212/WNL.0000000000004616
17. Nakagawa A, Manley GT, Gean AD, Ohtani K, Armonda R, Tsukamoto A, et al. Mechanisms of primary blast-induced traumatic brain injury: insights from shock-wave research. *J Neurotrauma*. 2011 28(6): 1101-1119. PMID: 21332411. doi: 10.1089/neu.2010.1442
18. Bouldin ED, Swan AA, Norman RS, Tate DF, Tumminello C, Amuan ME, et al. Health phenotypes and neurobehavioral symptom severity among post-9/11 veterans with mild traumatic brain injury: a chronic effects of neurotrauma consortium study. *J Head Trauma Rehabil*. 2021; 36(1): 10-19. PMID: 32472834. doi: 10.1097/HTR.0000000000000574
19. Ratliff WA, Mervis RF, Citron BA, Schwartz B, Rubovitch V, Schreiber S, et al. Effect of mild blast-induced TBI on dendritic architecture of the cortex and hippocampus in the mouse. *Sci Reports*. 2020; 10(1): 2206. PMID: 32042033. PMCID: PMC7010659. doi: 10.1038/s41598-020-59252-4
20. Chebotariova LL, Tretiakova AI, Solonovych AS, Sulii LM, Zol'nikova AY. Post-concussion syndrome after a mine blast injury: neuropsychological consequences and changes of the cognitive evoked potentials (P 300). *Neurophysiology*. 2020; 52(4): 289-297. doi: 10.1007/s11062-021-09884-7
21. Koliatsos VE, Rao V. The behavioral neuroscience of traumatic brain injury. *Psychiatr Clin North Am*. 2020; 43(2): 305-330. PMID: 32439024. doi: 10.1016/j.psc.2020.02.009
22. Loignon A, Ouellet M, Belleville G. A systematic review and meta-analysis on PTSD following TBI among military/veteran and civilian populations. *J Head Trauma Rehabil.* 2020 35(1): E21-E35. PMID: 31479073. doi: 10.1097/HTR.0000000000000514

УДК 616-001.45-092.11

ВЗРЫВ-ИНДУЦИРОВАННАЯ НЕЙРОТРАВМА (ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ)

Козлова Ю. В., Колдунов В. В., Алексеенко А. А., Козлова Е. С., Гончаренко С. А.

Резюме. *Целью исследования* стало изучение последствий воздействия воздушно-ударной волны на функциональное и морфологическое состояние центральной нервной системы.

Материал и методы. Исследования были проведены на 36 белых крысах-самцах линии Wistar 5-7 месяцев, массой 180-220 г. Крысы были разделены на две группы: I - экспериментальная группа (n=18), животных которой наркотизировали галотаном, фиксировали и моделировали взрыво-индуцированную нейротравму путем генерации бароакустической волны с избыточным давлением 26,4±3,6 кПа. II - контрольная группа (n=18). Функциональные изменения исследовали в лабиринте Барнса. Для патоморфологического исследования срезы головного мозга окрашивали гематоксилином и эозином. Все манипуляции проводили с соблюдением биоэтики. Исследование состояния пространственной памяти у экспериментальных животных показали достоверные (P <0,05) количественные (уменьшение латентного времени в 2 раза) и качественные (повышение тревожности) отличия в сравнении с крысами контрольной группы как в остром, так и в раннем посттравматическом периоде, которые свидетельствуют про нарушения ориентировочно-пространственной памяти.

Результаты. Анализ результатов исследований памяти в лабиринте Barnes показал значительное увеличение (P <0,05) скрытого времени вхождения в укрытие у крыс экспериментальной группы в острый и ранний посттравматический период, что указывает на обесценивание памяти. Общие характеристики поведения крыс в экспериментальной группе показали увеличение тревоги и дезориентации, что выражалось в повышенном исследовании «фальшивых укрытий» в хаотическом порядке. Динамика развития патоморфологических изменений головного мозга имела характерные признаки взрыв-ындуцированной нейротравмы.

Выводы. Таким образом, установлены количественные (увеличение латентного времени) и качественные (повышенная тревожность) признаки нарушения ориентационно-пространственной памяти и развития специфических патоморфологических признаков взрывного поражения головного мозга у крыс опытной группы.

Ключевые слова: взрыв-индуцированная нейротравма, патофизиология, патоморфология.

UDC 616-001.45-092.11

Explosion-Induced Neurotrauma (Pathophysiological and Patomorphological Features)

Kozlova Yu. V., Koldunov V. V., Aleksjejenko O. A., Kozlova K. S., Goncharenko S. O.

Abstract. The article presents the results of pathophysiological and pathomorphological features which were studied in experimental blust-induced neurotrauma in rats. The relevance of this study is associated with the frequent blust neurotrauma resulting from the use of explosives in military conflicts. At the same time, neurotrauma is more common, which is clinically manifested by cognitive impairment, even with mild and moderate severity. This, in turn, leads to complications and disability for young people.

The purpose of the work was to study the consequences of the air-shock wave influence on the functional and morphological states of the central nervous system.

Materials and methods. The studies were carried out on 36 white male Wistar rats 5-7 months old, weighing 180-220 g. The rats were divided into two groups: I – experimental group (n=18), the animals of which were anesthetized with halothane, fixed and explosion-induced neurotraum was simulated by generating a baroacoustic wave with an excess pressure of 26.4 ± 3.6 kPa. II group was a control group (n=18). Functional changes were investigated in the Barnes maze. For pathomorphological examination, brain sections were stained with hematoxylin and eosin. The animals were kept in standard conditions and in the standard diet of the vivarium, all studies were conducted in accordance with modern international requirements and norms of humane treatment of animals (Council of Europe Convention dated 18.03.1986 (Strasbourg); Helsinki Declaration 1975, revised and supplemented in 2000, Law of Ukraine dated 21.02.2006 No. 3447-IV), which is evidenced by an extract from the protocols of the meeting of the commission on biomedical ethics.

Results and discussion. Analysis of the results of memory studies in the Barnes maze showed a significant (P <0.05) increase in the latent time of entering the shelter in rats of the experimental group in the acute and early post-traumatic period, which indicates memory impairment. General characteristics of the rats behavior in the experimental group showed an increase in anxiety and disorientation. The increase in research on «fake shelters» and the chaotic movement around the facility was evidenced. Analysis of frontal histological sections of the rat brain in the dynamics of the explosion-induced neurotrauma development showed the presence of

characteristic signs in the form of diffuse microhemorrhages in the hippocampus zone in the acute period of injury, diffuse areas of perivascular and pericellular edema in the early post-traumatic period and paretic dilated capillaries in the structure of the cerebral region on 2nd-3rd week of the post-traumatic period.

Conclusion. Thus, quantitative (increased latent time) and qualitative (increased anxiety) signs of impaired orientational-spatial memory and the development of specific pathomorphological signs of explosive brain damage in rats of the experimental group were established.

Keywords: explosion-induced neurotrauma, pathophysiology, pathomorphology.

ORCID and contributionship:
Yuliia V Kozlova : 0000-0002-1364-1910 A,B,D
Viktor V. Koldunov : 0000-0002-8394-7544 A, E,C
Oleksandr A. Aleksjejenko : 0000-0003-0105-9592 A,C,F
Kateryna S. Kozlova : 0000-0002-8566-3318 B,D
Sergiy O. Goncharenko : 0000-0001-7374-3233 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
Yuliia V Kozlova
Dnipro State Medical University,
Pathologycal Physiology Department
9, Vernadski St., Dnipro 49000, Ukraine
tel: +380674875050, e-mail: kozlova_yuv@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/jmbs06.05.089
УДК 618.14-006.6-091.8:576.52
Линдін М. С.[1], Кравцова О. І.[1], Сікора В. В.[1], Гирявенко Н. І.[1], Линдіна Ю. М.[1], Романюк А. М.[1], Зінгер Б. Б.[2]

ЕКСПРЕСІЯ МОЛЕКУЛ КЛІТИННОЇ АДГЕЗІЇ У ТКАНИНІ ЕНДОМЕТРІЮ ТА ЕНДОМЕТРІОЇДНИХ АДЕНОКАРЦИНОМ

[1]Сумський державний університет, Медичний інститут, кафедра патологічної анатомії, Суми, Україна
[2]Університет Дуйсбург Ессен, Медичний інститут, Ессен, Німеччина

Ендометріоїдні ендометріальні аденокарциноми є найбільш розповсюдженим гістологічним варіантом злоякісних пухлин у порожнині матки. При цьому, особливості експресії неопластичними клітинами молекул міжклітинної адгезії є надійним прогностичним фактором при прогресуванні злоякісних пухлин. Одним із важливих індикаторів прогресування карцином є Е-кадгерин, який визначає силу міжклітинної адгезії та здатності клітин до розповсюдження. Серед інших молекул адгезії останнім часом значна увага прикута до молекул клітинної адгезії раково-ембріонального антигену 1 (МКА-РЕА1).

Метою даного дослідження стало вивчення особливостей експресії Е-кадгерину та МКА-РЕА1 у нормальному ендометрії та при ендометріоїдних аденокарциномах.

Матеріал та методи. Для досягнення поставленої мети були проведені дослідження на тканині 10 зразків нормального ендометрію та 30 зразках ендометріоїдної ендометріальної аденокарциноми (8380/3). Морфологічні особливості неопластичної тканини вивчали при забарвленні гематоксиліном та еозином. Візуалізацію рецепторів до Е-кадгерину та МКА-РЕА1 визначали за допомогою відповідних антитіл та системи детекції «UltraVision Quanto Detection System HRP DAB Chromogen» («Thermo scientific», США) в аналогічних ділянках пухлини на серійних зрізах.

Результати. Встановлено, що тканина ендометрію демонструє різну експресію рецепторів МКА-РЕА1 та Е-кадгерину у нормальному стані та при ендометріоїдних аденокарциномах. Це свідчить про відсутність будь-якої функціональної кореляції між ними. Експресія МКА-РЕА1 була виявлена на апікальній поверхні люмінального та залозистого циліндричного епітелію. На противагу цьому, у тканині ендометріоїдних ендометріальних карцином виявило їх виражене гетерогенне розташування у пухлинних клітинах. Більш того, під час дедиференціювання пухлин білки зникають з поверхні клітини.

З іншого боку, в нормі Е-кадгерин локалізується у міжклітинних контактах та епітеліально-мезенхімальних з'єднаннях. При дедиференціюванні карцином відбувалось зменшення інтенсивності експресії Е-кадгерину, що супроводжувалося наростанням ядерного поліморфізму ракових клітин та вогнищевим відокремленням клітин від загальної пухлинної маси.

Висновок. Варіабельність патернів експресії МКА-РЕА1 та Е-кадгерину при дедиференціюванні ендометріоїдних аденокарцином може бути індикатором неопластичної трансформації та прогресування злоякісного процесу.

Ключові слова: ендометрій, рецептори, ендометріоїдна аденокарцинома, молекули клітинної адгезії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана у рамках НДР «Розробка методу інтраопераційної діагностики злоякісних пухлин за допомогою флюорофор-кон'югованих антитіл до молекул раково-ембріонального антигену», № держ. реєстрації 0121U100472; та планової наукової теми кафедри патологічної анатомії СумДУ «Сучасні погляди на морфогенез загальнопатологічних процесів», № держ. реєстрації 0119U100887.

Вступ. Ендометріоїдні ендометріальні аденокарциноми (ЕЕА) є найбільш розповсюдженим гістологічним варіантом злоякісних пухлин у порожнині матки [1]. Вони складають близько 70-80% всіх ендометріальних пухлин [1, 2], які у залежності від площі, зайнятої солідним пухлинним ростом, поділяються на високо- (grade 1), помірно- (grade 2) та низко-диференційовані (grade 3). Слід зазначити, що при вираженому клітинному плеоморфізмі grade може збільшуватись на одну позицію, незважаючи на площу солідного росту [3]. Основними труднощами у рутинній гістологічній практиці є віддиференціювання високо-диференційованих ендометріоїдних карцином від атипової гіперплазії ендометрію. Наявність інвазії строми, зникнення строми між залозами та утворення кribрозних структур, десмопластична реакція строми та наявність папілярних структур виокремлює ці пухлини від гіперпластичних процесів [4].

Особливості експресії неопластичними клітинами молекул міжклітинної адгезії є надійним

прогностичним фактором при прогресуванні злоякісних пухлин. Одним із важливих індикаторів прогресування карцином є Е-кадгерин, який визначає силу міжклітинної адгезії та здатності клітин до розповсюдження. Зниження експресії цих білків супроводжується зростанням метастатичного потенціалу пухлин та зниження виживаності хворих [5]. Серед інших молекул адгезії останнім часом значна увага прикута до молекул клітинної адгезії раково-ембріонального антигену 1 (МКА-РЕА1). Неодноразово повідомлялося про участь цих білків у цьому процесі [6]. Незважаючи на це, відомості про адгезивні властивості МКА-РЕА1 мають певні розбіжності. Згідно S. Hammarstrom у фізіологічних умовах МКА-РЕА1 не беруть участі в міжклітинній адгезії, враховуючи їх апікальну локалізацію на поляризованих клітинах [7].

Тому **метою** даного **дослідження** стало вивчення особливостей експресії Е-кадгерину та МКА-РЕА1 у нормальному ендометрії та при ендометріоїдних аденокарциномах.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводили на тканині 10 зразків нормального ендометрію та 30 зразках ендометріоїдних аденокарцином (8380/3). Клінічними базами слугували КНП СОР «Сумський обласний клінічний онкологічний диспансер» та КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня».

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 пацієнти надали письмову інформовану згоду на післяопераційне дослідження тканин.

Морфологічні особливості неопластичної тканини вивчали при забарвленні зрізів гематоксиліном та еозином. Експресію рецепторів до Е-кадгерину та МКА-РЕА1 визначали при імуногістохімічному (ІГХ) дослідженні. Візуалізація рецепторів проводилася за допомогою системи детекції «UltraVision Quanto Detection System HRP DAB Chromogen» («Thermo scientific», США). У зв'язку з гетерогенністю фенотипу більшості випадків неопластичної тканини було виконано дослідження експресії рецепторів в аналогічних ділянках пухлини на серійних зрізах пухлинного матеріалу.

Забарвлені препарати вивчали на мікроскопі «Carl Zeiss Primo Star» (Німеччина). Статистичний аналіз отриманих числових даних проводили за допомогою програми Microsoft Excel 2010 із додатком AtteStat 12.0.5 та GraphPad Prism 9 Statistics.

Результати дослідження. Експресія МКА-РЕА1 була виявлена на апікальній поверхні люмінального та залозистого циліндричного епітелію функціонального та базального шарів нормального ендометрію. Безперервне розташування МКА-РЕА1 на клітинних поверхнях створювало враження бар'єру між зовнішнім середовищем та підлеглими тканинами матки. ІГХ дослідження експресії МКА-РЕА1 у тканині ендометріоїдних ендометріальних карцином виявило їх виражене гетерогенне розташування у пухлинних клітинах. У переважній більшості випадків МКА-РЕА1 локалізувалися на апікальній поверхні епітеліальних клітин. Під час дедиференціювання пухлин вони зникають з поверхні клітини. Водночас їх фокальна експресія в цитоплазмі пухлинних клітин та по всій їх мембрані була виявлена в 6 випадках. Ці патерни експресії виявлялися виключно в солідних ділянках неопластичної тканини та супроводжувались вираженим ядерним атипізмом новоутворених клітин (**рис. 1**).

На противагу МКА-РЕА1, в нормі Е-кадгерин локалізується у міжклітинних контактах та епітеліально-мезенхімальних з'єднаннях. При цьому, клітини ЕЕА мають різний ступінь інтенсивності прояву експресії цих білків та локалізацію їх на клітинній мембрані: базально-міжклітинну – при утворенні залоз пухлинними клітинами та суцільно-мембранозну – при солідному рості пухлин.

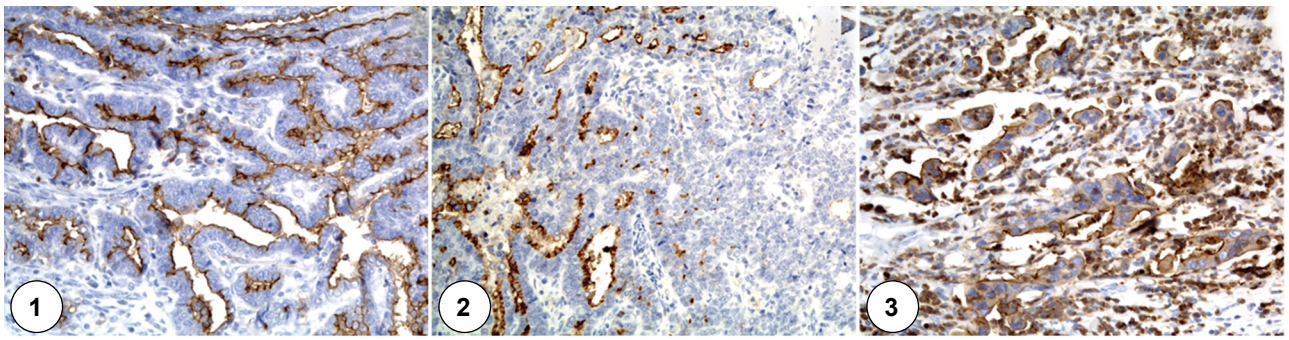


Рис. 1 – ЕЕА. 1 – апікальна мембранна експресія; 2 – гетерогенна експресія (наявність рецептор-позитивних та рецептор-негативних вогнищ); 3 – мембрано-цитоплазматична експресія. ІГХ дослідження МКА-РЕА1. Збільшення х200

Спостерігається зменшення інтенсивності експресії Е-кадгерину при дедиференціюванні карцином ($p<0,05$), яке супроводжувалося наростанням ядерного поліморфізму ракових клітин та вогнищевим відокремленням клітин від загальної пухлинної маси. Також не виявлено будь-якої закономірності у ко-експресії МКА-РЕА1 з Е-кадгерином у неопластичній тканині – як МКА-РЕА1-позитивна, так і МКА-РЕА1-негативна тканина були Е-кадгерин – позитивними. Рецептори Е-кадгерину візуалізувалися між пухлинними клітинами та в контактах клітин з позаклітинним матриксом, за винятком тих частин їх мембрани, які обмежували просвіти залозисто-тубулярних пухлинних структур (**рис. 2**).

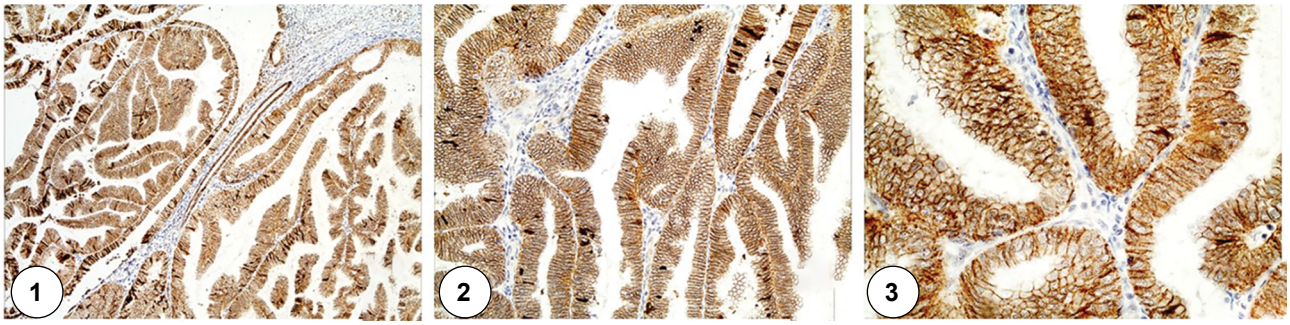


Рис. 2 – ЕЕА. ІГХ дослідження МКА-РЕА1.
Збільшення 1 – х100, 1 – х200, 1 – х400

Обговорення результатів дослідження. На сьогоднішній день відкритим залишається питання про участь МКА-РЕА1 у міжклітинній адгезії. Одні дослідження демонструють участь цих «молекул клітинної адгезії» у посиленні міжклітинних контактів, взаємодіючи з інтегринами, філаміном А, остеопонтіном [6, 8]. Інші показують їх інертність у відношенні до міцності міжклітинних з'єднань [7]. Значна кількість робіт вказує навіть на пригнічення адгезії при експресії МКА-РЕА нормальними та пухлинними клітинами (наприклад регулюючи N-кадгерин) [9]. Для встановлення факту впливу МКА-РЕА на силу міжклітинного з'єднання виконано порівняння їх експресії з найбільш вивченим маркером адгезії Е-кадгерином [5]. Отримані дані демонструють експресію цих білків у міжклітинних контактах нормальних та пухлинних епітеліальних клітин та їх з'єднаннях з ПКМ (за винятком тих частин їх мембрани, які обмежували просвіти залозисто-тубулярних пухлинних структур).

Не виявлено загальних закономірностей у маніфестації МКА-РЕА1 та Е-кадгерину, підтвердженням чого стало експресія Е-кадгерину у МКА-РЕА1-позитивній та МКА-РЕА1-негативній пухлинній тканині; відсутність експресії Е-кадгерину на апікальній поверхні клітин в нормі та при формуванні пухлинними клітинами залозистих структур, де переважно локалізувалися МКА-РЕА1. Слід вказати, що деякі дослідження акцентують увагу на тому, що експресія МКА-РЕА у клітинах при ІГХ дослідженні не є стовідсотковим індикатором їх наявності чи відсутності виключно у тих патернах, де виявляється позитивний сигнал. Вони також можуть локалізуватися в інших місцях, які є недоступними (можливо з-за малої їх кількості там) для виявлення їх цими методами дослідження [10], що на нашу думку є малоефективним.

Все вищезазначене вказує на функціональну інертність МКА-РЕА щодо міжклітинної адгезії. З іншої сторони, важко собі припустити, що б відбувалося з просвітами органів та залоз, якби ці білки дійсно мали адгезивні властивості щодо епітеліальних клітин – це б унеможливлювало наявність просвітів та порожнин за рахунок злипання протилежно розташованих стінок органів та залозисто-тубулярних структур. Автори погоджуються, що ці молекули адгезії дійсно мають адгезивні властивості до інших неепітеліальних біологічних об'єктів (бактерії, віруси, тощо), але не одні до одного.

Висновки. Тканина ендометрію демонструє різну експресію рецепторів МКА-РЕА1 та Е-кадгерину у нормальному стані та при ендометріоїдних аденокарциномах. Це свідчить про відсутність будь-якої функціональної кореляції між ними.

Варіабельність патернів експресії МКА-РЕА1 та Е-кадгерину при дедиференціюванні ендометріоїдних аденокарцином може бути індикатором неопластичної трансформації та прогресування злоякісного процесу.

Перспективи подальших досліджень. Вивчити особливостей коекспресії інших МКА-РЕА з Е-кадгерином та встановити їх участь у міжклітинній адгезії.

References

1. *Breast Tumours*. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. IARC: Lyon; 2019. 356 p.

2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov; 68(6): 394-424. PMID: 30207593. doi: 10.3322/caac.21492
3. Murali R, Davidson B, Fadare O, Carlson JA, Crum CP, Gilks CB, et al. High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. *Int J Gynecol Pathol*. 2019; 38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1): S40-S63. PMID: 30550483. PMCID: PMC6296248. doi: 10.1097/PGP.0000000000000491
4. Cree IA, White VA, Indave BI, Lokuhetty D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. *Histopathology*. 2020 Jan; 76(1): 151-156. PMID: 31846528. doi: 10.1111/his.13977
5. Na TY, Schecterson L, Mendonsa AM, Gumbiner BM. The functional activity of E-cadherin controls tumor cell metastasis at multiple steps. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020; 117(11): 5931-5937. PMID: 32127478. PMCID: PMC7084067. doi: 10.1073/pnas.1918167117
6. Benchimol S, Fuks A, Jothy S, Beauchemin N, Shirota K, Stanners CP. Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule. *Cell.* 1989; 57(2): 327–34. doi: 10.1016/0092-8674(89)90970-7
7. Hammarstrom S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: Structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol.* 1999; 9(2): 67–81. PMID: 10202129. doi: 10.1006/scbi.1998.0119
8. Hoffmann C, Berking A, Agerer F, Buntru A, Neske F, Chhatwal GS, et al. Caveolin limits membrane microdomain mobility and integrin-mediated uptake of fibronectin-binding pathogens. *J Cell Sci*. 2010; 123(Pt 24): 4280–91. PMID: 21098633. doi: 10.1242/jcs.064006
9. Liu J, Di G, Wu CT, Hu X, Duan H. CEACAM1 inhibits cell-matrix adhesion and promotes cell migration through regulating the expression of N-cadherin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013; 430(2): 598–603. PMID: 23219815. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.11.107
10. Liu Q, Yang YM, Zhang QH, Zhang TG, Zhou Q, Zhou CJ. Inhibitor of differentiation is overexpressed with progression of benign to malignant lesions and related with carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 distribution in mammary glands. *Ann Diagn Pathol.* 2011; 15(1): 30–6. PMID: 21106423. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2010.07.010

УДК 618.14-006.6-091.8:576.52

ЭКСПРЕССИЯ МОЛЕКУЛ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ В ТКАНИ ЭНДОМЕТРИЯ И ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ АДЕНОКАРЦИНОМ

Лындин Н. С., Кравцова О. И., Сикора В. В., Гирявенко Н. И., Лындина Ю. Н., Романюк А. Н., Зингер Б. Б.

Резюме. Эндометриоидные эндометриальные аденокарциномы являются наиболее распространенным гистологическим вариантом злокачественных опухолей в полости матки. При этом особенности экспрессии неопластических клеток молекул межклеточной адгезии являються надежным прогностическим фактором при прогрессировании злокачественных опухолей. Одним из важных индикаторов прогрессирования карцином есть Е-кадгерин, который определяет силу межклеточной адгезии и способности клеток к распространению. Среди других молекул адгезии в последнее время значительное внимание приковано к молекулам клеточной адгезии раково-эмбрионального антигена 1 (МКА-РЕА1).

Целью данного исследования стало изучение особенностей экспрессии Е-кадгерина и МКА-РЕА1 в нормальном эндометрии и при эндометриоидных аденокарциномах.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели были проведены исследования на ткани 10 образцов нормального эндометрия и 30 образцах эндометриоидной эндометриальной аденокарциномы (8380/3). Морфологические особенности неопластическом ткани изучали при окраске гематоксилином и эозином. Визуализацию рецепторов к Е-кадгерину и МКА-РЕА1 определяли с помощью соответствующих антител и системы детекции «UltraVision Quanto Detection System HRP DAB Chromogen» («Thermo scientific», США) в аналогичных участках опухоли на серийных срезах.

Результаты. Установлено, что ткань эндометрия демонстрирует различную экспрессию рецепторов МКА-РЕА1 и Е-кадгерину в нормальном состоянии и при эндометриоидных аденокарциномах. Это свидетельствует об отсутствии каких-либо функциональных корреляций между ними. Экспрессия МКА-РЕА1 была обнаружена на апикальной поверхности люминального и железистого цилиндрического эпителия. В противовес этому, в ткани эндометриоидных эндометриальных карцином выявлено их выраженное гетерогенное расположения в опухолевых клетках. Более того, во время дедиференцирования опухолей белки исчезают с поверхности клетки.

С другой стороны, в норме Е-кадгерин локализуется в межклеточных контактах и эпителиально-мезенхимальных соединениях. При дедифференцировании карцином происходило уменьшение интенсивности экспрессии Е-кадгерина, что сопровождалось нарастанием ядерного полиморфизма раковых клеток и очаговым отделением клеток от общей опухолевой массы.

Выводы. Вариабельность паттернов экспрессии МКА-РЕА1 и Е-кадгерина при дедифференцировании эндометриоидных аденокарцином может быть индикатором неопластическом трансформации и прогрессирования злокачественного процесса.

Ключевые слова: эндометрий, рецепторы, эндометриоидная аденокарцинома, молекулы клеточной адгезии.

UDC 618.14-006.6-091.8:576.52

Expression of Cell Adhesion Molecules in Endometrial Tissue and Endometrioid Adenocarcinomas

Lyndin M. S., Kravtsova O. I., Sikora V. V., Hyriavenko N. I., Lyndina Y. M., Romaniuk A. M., Singer B. B.

Abstract. Endometrioid endometrial adenocarcinomas are the most common histological variant of malignant tumors in the uterine cavity. In turn, the features of expression by neoplastic cells of intercellular adhesion molecules are a reliable prognostic factor in the progression of malignant tumors. One of the important indicators of cancer progression is E-cadherin, which determines the strength of intercellular adhesion and the ability of cells to spread. Among other adhesion molecules, considerable attention has recently been paid to the molecules of cell adhesion of carcino-embryonic antigen 1 (MCA-REA1).

Therefore, *the purpose of the study* was to study the expression of E-cadherin and MCA-REA1 in normal endometrium and endometrioid adenocarcinomas.

Materials and methods. To achieve this purpose, we performed tissue studies of 10 samples of normal endometrium and 30 samples of endometrioid endometrial adenocarcinoma (8380/3). Morphological features of neoplastic tissue were studied by hematoxylin and eosin staining. Visualization of E-cadherin and MCA-REA1 receptors was determined using the appropriate antibodies and the UltraVision Quanto Detection System HRP DAB Chromogen (Thermo scientific, USA) in similar areas of the tumor on serial sections.

Results and discussion. It has been shown that endometrial tissue demonstrates different expression of MCA-REA1 and E-cadherin receptors in the normal state and in endometrioid adenocarcinomas. This indicates the absence of any functional correlation between them.

Expression of MCA-REA1 was detected on the apical surface of the luminal and glandular columnar epithelium. In contrast, the endometrioid endometrial carcinoma tissues showed the pronounced heterogeneous location of MCA-REA1 in tumor cells. Moreover, due to the tumor dedifferentiation, these proteins disappear from the cell surface.

On the other hand, E-cadherin is normally localized in intercellular contacts and epithelial-mesenchymal junctions. During carcinoma dedifferentiation, the intensity of E-cadherin expression decreased, which was accompanied by an increase in nuclear polymorphism of cancer cells and focal separation of cells from the total tumor mass.

Conclusion. The variability of the expression patterns of MCA-REA1 and E-cadherin in the dedifferentiation of endometrioid adenocarcinoma may be an indicator of neoplastic transformation and progression of the malignant process.

Keywords: endometrium, receptors, endometrioid adenocarcinoma, cell adhesion molecules.

ORCID and contributionship:

Mykola S. Lyndin : 0000-0003-4385-3903 [A,B,C,D,E,F]
Olga I. Kravtsova : 0000-0003-1393-8383 [A,B,D,E]
Vladyslav V. Sikora : 0000-0002-4147-6879 [B,C,D,F]
Natalia I. Hyriavenko : 0000-0002-9805-014X [A,B,D,F]
Yulia M. Lyndina: 0000-0002-2132-0965 [A,C,D,F]
Anatolii M. Romaniuk : 0000-0003-2560-1382 [A,B,C,D,E,F]
Bernhard B. Singer : 0000-0002-2213-6000 [A,B,C,D,E,F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Vladyslav V. Sikora
Sumy State University, Medical Institute,
Department of Pathology
31, Privokzalna St., Sumy 40022, Ukraine
tel: +380507276193, e-mail: v.sikora@med.sumdu.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/jmbs06.05.095
УДК 547.466.64:599.23:616-008.82/.83
Литвак Ю. В.

ДИНАМІКА ЗМІНИ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ГЛУТАМАТУ НАТРІЮ

Ужгородський національний університет, Україна

Метою дослідження було визначення метаболічних показників (альфа-амілази, аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), гамаглутамілтранспептидази (ГГТП)), глікопротеїнів і хондроїтин-сульфатів) на етапах прийому глутамат натрію та після відміни.

Матеріал та методи. Дослідження проводили на 65-ти білих щурах-самцях репродуктивного віку (2,5-3 міс), дослідна група одержувала 70 мг/кг глутамату натрію з розрахунку живої маси протягом 8 тижнів. Контрольна група тварин отримувала стандартний раціон харчування. До відміни препарату щурів досліджували кожен тиждень, після відміни препарату дослідження проводили кожні два тижня (10, 12, 14, 16 тижнів).

Результати дослідження. За вивчення активності ферменту альфа-амілази, відзначено, що цей показник зростав в середньому в 1,4 рази (від контрольних показників), а на кінцевий термін отримування щурами глутамату натрію (8 тижнів) підвищився в 3.85 рази, аланінамінотрансфераза – в 2,3 рази, аспартатамінотрансферази – в 1,4 рази, гамаглутамілтранспептидази – в 2,7разів, глікопротеїнів - в 1,4 рази, хондроїтинсульфатів – в 1,2 рази.

На етапах відміни глутамату натрію відновлення більшості досліджених біохімічних маркерів не встановлено. Показник АлАТ, що визначений на 16 добу після відміни глутамату натрію, був знижений в 1,33 рази порівняно з останнім 8 тижнем прийому. ГГПТ через 10 тижнів був знижений в 1,5 рази), через 12 тижнів — 0,4 рази, через 14 та 16 тижнів показники відповідали контрольним значенням. На 10 тиждень показник альфа-амілази був знижений в 1,26 рази, на 16 тижнів – в 2.29 рази, однак не досягав контрольних значень. На кінцевий термін дослідження (16 тижнів) рівень хондроїтинсульфатів був підвищений в порівнянні с 8 тижнем годування тварин глутамат натрію в 1,27 рази, а відносно контролю – в 1,56 рази. Відмічено зниження вмісту глікопротеїнів на 16 тиждень порівняно з 8 тижнем спостереження в 1,3 разів, однак не досягав рівня інтактних тварин.

Висновки. Результати біохімічного дослідження сироватки крові щурів, які отримували глутамат натрію, вказували на розвиток інтоксикації та її вплив на біохімічні маркери, які віддзеркалювались у динаміці активності ферментів, показників запалення та фіброзу. Більшість біохімічних маркерів (окрім ГГТП та АсАТ) наприкінці експерименту не досягали рівня інтактних тварин, що, очевидно, зумовлено хронізацією патологічного процесу.

У щурів після відміни глутамату натрію з 10 до 16 тижня експерименту спостерігали зміни біохімічних показників, які вказували на токсичну дію, що супроводжувалося розвитком підгострого запального процесу. Після переведення тварин на нормальну дієту відновлення показників не встановлено. Глутамат натрію за дослідженими показниками чинить токсичну дію на печінку, підшлункову залозу з елементами системного запалення.

Ключові слова: глутамат натрію, щури, аланінамінотрансфераза, гамаглутамілтранспептидаза, аспартатамінотрансфераза, альфа-амілаза, глікопротеїни, хондроїтинсульфати.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Вибраний напрямок є частиною планової наукової роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Морфологічна характеристика внутрішніх органів та судинного русла в онтогенезі у нормі та закономірності їх перебудови при ожирінні та дії на організм фізичних чинників», № держ. реєстрації 0119U102059.

Вступ. Глутамат натрію одна з найпоширеніших амінокислот (ГН, англ. абревіатура MSG) в більшості частин світу використовують як підсилювач смаку в складі різних продуктів харчування, як в домашніх умовах, так й в закладах громадського харчування (Е620 – Е625). Однак протягом останніх 30 років його використання було спірним [1] бо поряд з роботами, щодо його безпеки, присутні дослідження про негативний вплив на організм людини [2, 3, 4]. В експериментальних дослідженнях доведено, що глутамат натрію може впливати на масу тіла за підвищення апетиту, що призводить до ожиріння [5]. Визначено збільшення концентрацій ліпопротеїнів низької щільності та ліпопротеїнів дуже низької щільності та тригліцеридів, що можуть призвести до клінічних ускладнень, таких як серцево-судинні захворювання та смерті від неінфекційних захворювань [6]. Доведено також збільшення біодоступності деяких мікроелементів, навіть за невеликою кількістю (5 %) глутамату натрію в харчах. Це спонукає дослідників продовження

експериментальних досліджень щодо тривалості використання глутамату натрію та вивченням дії різних доз.

Мета дослідження – визначення метаболічних показників (альфа-амілази, аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ гамаглутамілтранспептидази (ГГТП), глікопротеїнів і хондроїтин-сульфатів) на етапах прийому глутамат натрію та після відміни.

Матеріал та методи дослідження. Експериментальне дослідження проводили на білих щурах-самцях віком 2,5-3 міс. Початкова маса щурів становила (120±5) грам, через 8 тижнів – (250±5) грам. Тварини були рандомізовані на 3 групи: 1-ша група контрольні щури, 2-га група – щури, які отримували глутамат натрію (70 мг / кг з розрахунку живої маси) протягом 8 тижнів, 3-тя група — тварини після відміни глутамату натрію. Щурів утримували у віварії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Глутамат натрію вводили перорально щодня на протязі 8 тижнів Контрольна група тварин отримувала стандартний раціон без додавання глутамату натрію. Через 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 тижнів тварин під наркозом виводили з експерименту шляхом декапітації, що було необхідно для збору крові для подальших біохімічних досліджень.

Для оцінки функціонального стану досліджено активность аланінамінотрансферази (АлАТ) и аспартатамінотрансферази (АсАТ) кінетичним методом за допомогою діагностичних наборів фірми Lachema (Брно, Чехія) [7]. Визначення активності γ-глутамілтранспептидази (ГГТП) з субстратом L-γ-глутаміл-п-нітроаніліном проводили за інструкцією до набору фірми «Lachema». Визначення цього показника використано у зв'язку з тим, що протока підшлункової залози з'єднується із загальною жовчною протокою, по якій йде жовч з жовчного міхура й печінці, при цьому порушення від дуоденального сосочка до гепатоциту може визвати холестаз [8]. Для оцінки формування фібропластичних змін вивчали показники, що характеризують обмін гетерополісахаридів за рівнем сумарних хондроїтинсульфатів в сироватці крові за реакцією з ривanолом [9].

Експеримент проводився відповідно до положень Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986 р), Директиви Ради Європи 86/609 / ЕЕС (1986) і Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» та за протоколом комісії з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Середні значення отриманих цифрових показників були представлені у вигляді M±m (M – середнє значення, m – стандартне відхилення середнього значення). Для визначення відмінностей показників в розвитку порушень в підшлунковій залозі між тижнями дослідження використовували критерії Манна-Уїтні (для двох непараметричних рядків) або Краскела-Уолліса (для декількох непараметричних рядків).

Результати дослідження. За оцінкою активності ферменту альфа-амілази, яку визначають як маркер захворювань підшлункової залози, визначено, що її рівень в сироватці крові поступово вірогідно підвищувався від 1-го до 8-го тижня спостереження, порівняно з контрольними щурами (**табл. 1**).

Вже через один тиждень цей показник зростав в середньому в 1,3 рази (від контрольних показників), а на кінцевий термін отримування щурами глутамату натрію (8 тижнів) підвищився в 3,85 рази. На термінах експерименту від 1 тижня до 3 тижня цей показник вірогідно (за критерієм Краскела-Уоліса) підвищувався (hэмп. = 6.48889, p = 0.03899) та зберігався на одному рівні до 4 тижня, після 4 тижня вірогідного підвищення показників не зафіксовано (hэмп. = 3,7054, p = 0.29508). Ці дані свідчать, що після підвищення альфа-амілази в сироватці крові у щурів зберігався її високий рівень до кінця експерименту. Така динаміка активності ферменту свідчить про розвиток підгострого запального процесу в підшлунковій залозі.

Динаміка вмісту глікопротеїнів у період з 1 до 5 тижня експерименту залишалась в межах показника, характерного для інтактних щурів, проте з 6 до 8 тижня спостерігали зростання цього показника в 1,15 та 1,5 рази (p <0.05), відповідно, що свідчить про збільшення активності запального процесу.

Таблиця 1 – Біохімічні маркери в сироватці крові щурів на етапах отримання глутамату натрію

Введення глутамату натрію (тижні)	альфа-амілаза (моль/год×л)	глікопротеїни, г/л	хондроїтин-сульфати, г/л
контроль	21±1.58	1,156±0.038	0,283±0.019
1	29±3*	1,16±0.038	0,284±0.016
2	37±3*	1,14±0.024	0,287±0.0124
3	50±2.72*	1,14±0.009	0,29±0.007
4	49,66±3.71*	1,13±0.014	0,29±0.01
5	69,33±5.24*	1,41±0.58*	0,29±0.015
6	73,33±4.48*	1,47±0.02*	0,248±0.014*
7	73,66±4.33*	1,54±0.038*	0,257±0.006*
8	81,66±1.76*	1,65±0.04*	0,346±0.003*

Примітка: * Вірогідність показників дослідних серій щодо контролю.

Вміст хондроїтинсульфатів у сироватці крові дослідних щурів з 1-го до 4-го тижня порівняно з контролем не змінювався. Однак на 4 тиждень вміст хондроїтинсульфатів збільшився в 1,1 рази (p <0,05), на останні терміни (5-7 тиждень) вірогідного підвищення показника (порівняно з 4 тижнем) не встановлено. На 8-й тиждень показник хондроїтинсульфату порівняно з контролем був підвищений в 1,2 рази. Отримані дані вказують на поступове формування фібротичних змін у тканині підшлункової залози.

Показник АлАТ був підвищеним вже через тиждень після отримання тваринами глутамату натрію в 1,2 рази, а на 8 тиждень в 2,2 рази порівняно з контрольними щурами (p <0.05) (**табл. 2**). Однак після підвищення показника на період з 1-го тижня, до 5-го тижня прийому глутамату натрію статистичної відмінності між показниками тижнів не встановлено, але починаючи з 5-го включно до 8-го тижня показники підвищувалися (p <0,05). Ці дані вказують на цитолітичну дію глутамату натрію.

Таблиця 2 – Біохімічні маркери в сироватці крові щурів на етапах отримання глутамату натрію

Тижні	АлАТ (моль/год×л)	АсАТ (моль/год×л)	ГГТП
контроль	64±1,73	198±9	4±0,67
1	77±2	242.6±9.61*	10,76±1*
2	81±2*	253.6±2*	14.66±1*
3	84±3.756*	256±11.78*	14.7±0.89*
4	79±1.527*	250±10*	16±0.86*
5	94±4*	286.6±6*	20.56±1,1*
6	121±7*	287±4*	22±1*
7	109±7.62*	284,6±3,52*	22,5±1.89*
8	145±5.89*	276,6±14,33*	24±1.54*

Примітка: * Вірогідність показників дослідних серій щодо контролю.

За динамікою показника АсАТ, який є одним з ферментів білкового обміну в організмі, через один тиждень після отримання щурами глутамату натрію цей показник підвищився в 1,2 рази (p <0,05), на кінцевий термін – в 1,4 рази (p <0,05) (**табл. 1**). Вірогідної різниці між підвищенням показників АсАТ за дослідженими тижнями не виявлено. Серед різних причин підвищення АсАТ можуть бути й прояви запалення.

Рівень ГГТП в сироватці крові поступово вірогідно підвищувався й через один тиждень після отримання тваринами глутамату натрію цей показник зростав в середньому в 2,6 рази (від контрольних показників), а на кінцевий термін (8 тижнів) підвищився в 5,2 рази (**табл. 1**). На всі досліджені терміни експерименту між показниками на досліджених тижнях вірогідно поступово за критерієм Манна-Уїтні зафіксовано підвищення з піком на кінцевий термін експерименту (hэмп. = 6.48889, p = 0.03899). Отримані дані носять інтегральний характер, тобто можуть відображати зміни, внаслідок токсичної дії глутамату натрію на печінку та підшлункову залозу. Активність ферменту може також підвищуватися в наслідок розвитку запального процесу, що також співпадає з проведеними даними морфологічними дослідженнями.

Через 2 тижня (10 тижнів дослідження) після відміни глутамату натрію порівняно з показниками на кінцевій термін отримання препарату (8-й тиждень) показник був знижений в 1,26 рази, на кінцевій термін експерименту відміна препарату (16 тижнів) – в 2.29 рази (**табл. 3**). Кінцевій показник альфа-амілази досягав значення, яке було визначено на 10 неділю відміни препарату, однак не досягав контрольних значень. За порівняння показників після відміни препарату та відновлюваного періоду через наступні 10, 12, 14 та 16 тижнів за використання критерію Краскела-Уоліса відмінності між результатами груп були статистично значущі (p = 0,02488, $h_{эмп.}$ = 9,35897).

Найвищий вміст глікопротеїнів був зафіксований на 8 тиждень спостереження, потім виявлено зниження цього показника після годування тварин звичайною їжею, але навіть у кінці експерименту (16 тижнів) він не досягав рівня інтактних тварин (**табл. 3**). За результатами досліджень 10, 12, 14, 16 тижнів зафіксовано підвищення показника (p <0,01 за Манна-Уїтні) тільки між 10 та 16 тижнем, між іншими групами за критерієм Краскела-Уоліса відмінності між результатами груп статистично незначущі.

За використання теста Краскела-Уоліса між групами показники були статистично вірогідно значимими в ($h_{эмп.}$ = 9.5848, p = 0.02245), тобто мало місце поступове підвищення показника хондроїтинсульфатів (**табл. 3**). На кінцевий термін дослідження (16 тижнів) рівень хондроїтинсульфатів був підвищений в порівнянні з 8 тижнем годування тварин глутаматом натрію в 1,26 рази, а відносно

Таблиця 3 – Біохімічні маркери в сироватці крові щурів на етапах відміни глутамату натрію

Показник	альфа-амілаза (моль/год.×л)	глікопротеїни, г/л	хондроїтинсульфати г/л
Через 10 тижнів відміни	62±3	1,31±0.02	0,349±0,004
Через 12 тижнів відміни	53±4.93	1,26±0.01	0,396±0,014
Через 14 тижнів відміни	34±2.6	1,297±0,035	0,428±0,006
Через 16 тижнів відміни	35±1.45	1,27±0.007	0,438±.009

контролю – в 1,55 рази. Показник АлАТ, що визначений на 16 добу після відміни глутамату натрію, був знижений в 1,33 рази (p <0,01 за Манна-Уїтні) порівняно з останнім 8 тижнем прийому глутамату натрію (табл.4). Однак між показниками 10, 12, 14, 16 тижнів після відміни препарату достовірних відмінностей за критерієм Краскела-Уоліса не встановлено.

Аспартатамінотрансфераза на етапах відміни за показниками вірогідно не відрізнялася на терміни дослідження у порівнянні з 8 тижнем – останнім тижнем прийому препарату. На всі терміни дослідження виявлено статистично вірогідне зниження АсАТ, однак порівняно з контролем показники на всі терміни дослідження вірогідно не відрізнялися (**табл. 4**)

Після відміни препарату через 10 тижнів показник ГГТП був знижений в 1,5 рази (p <0,01 за Манна-Уїтні), через 12,1 4 та 16 тижнів показники відповідали контрольним значенням.

Таблиця 4 – Біохімічні маркери в сироватці крові щурів на етапах відміни глутамату натрію

Показник	АЛТ (моль/год×л)	АСТ (моль/год×л)	ГГТП
Через 10 тижнів після відміни	148±6.806	207.66±5	17±0.94
Через 12 тижнів після відміни	96±4.72	208±8.8	10±0.61
Через 14 тижнів після відміни	72.66±2.72	214±4.67	5±0.36
Через 16 тижнів відміни	75.66±2.72	219±11	4.83±0.5

Обговорення отриманих результатів. Результати біохімічного дослідження сироватки крові щурів, які отримували глутамат натрію, вказували на розвиток інтоксикації та її вплив на біохімічні маркери, які віддзеркалювались у динаміці активності ферментів, показників запалення та фіброзу. Більшість біохімічних маркерів (окрім ГГТП та АсАТ) наприкінці експерименту не досягали рівня інтактних тварин, що, очевидно, зумовлено хронізацією патологічного процесу у підшлунковій залозі. У щурів після відміни глутамату натрію з 10 до 16 доби експерименту спостерігали зміни біохімічних показників, які вказували на токсичну дію, що супроводжувалося розвитком підгострого запального процесу з ознаками хронічного процесу. Тривале застосування глутамату натрію за різними дозами може спричинити порушення функцій різних органів та систем організму [11-15]. За дослідженням різних авторів токсична дія на організм глутамату натрію визначалась в підшлунковій залозі, що було доведено гістологічними дослідженнями [16], в селезенці [17], а також визначена негативна дія на центральну нервову систему [18].

Висновки

1. Досліджені біохімічні маркери були підвищені від контрольних показників на всі терміни годування тварин глутаматом натрію. Показник АлАТ був підвищеним вже через тиждень після отримання тваринами глутамату натрію в 1,2 рази, а на 8 тиждень в 2,3 рази з, АсАТ в 1,2 рази, на кінцевий термін – в 1,4 рази, альфа-амілаза в 1,4 рази, а на кінцевий термін годування в 4 рази, глікопротеїни – з 6 до 8 тижня спостерігали зростання цього показника в 1,3 та 1,4 рази, вміст хондроїтинсульфатів збільшився в 1,1 рази на 6 тиждень, на 8-й тиждень показник порівняно з контролем був підвищений в 1,2 рази.
2. На етапах відміни глутамату натрію відновлення більшості досліджених біохімічних маркерів не встановлено. Показник АлАТ, що визначений на 16 добу після відміни глутамату натрію, був знижений в 1,33 рази порівняно з останнім 8 тижнем прийому, ГГПТ через 10 тижнів був знижений в 1,5 рази), через 12 тижнів — 0,4 рази, через 14 та 16 тижнів показники відповідали контрольним значенням На 10 тиждень показник альфа-амілази був знижений в 1,26 рази, на 16 тижнів – в 2.29 рази, однак не досягав контрольних значень. На кінцевий термін дослідження (16 тижнів) рівень хондроїтинсульфатів був підвищений в порівнянні с 8 тижнем годування тварин глутамат натрію в 1,27 рази, а відносно контролю – в 1,56 рази. Відмічено зниження вмісту глікопротеїнів на 16 тиждень порівняно з 8 тижнем спостереження в 1,3 разів, однак не досягав рівня інтактних тварин.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення впливу антиоксидантів на перебіг змін в підшлунковій залозі в умовах дії глутамату натрію для запобігання негативних змін та підвищення репаративних потенцій.

References

1. Walker R, Lupien JR. The Safety Evaluation of Monosodium Glutamate. *J Nutrit.* 2000; 130(4S Suppl): 1049S-52S. PMID: 10736380. doi: 10.1093/jn/130.4.1049S
2. Boonnate P, Waraasawapati S, Hipkaeo W, Pethlert S, Sharma A, Selmi C, at al Monosodium Glutamate Dietary Consumption Decreases Pancreatic β-Cell Mass in Adult Wistar Rats. *PLOS One*. 2015; 10(6): e0131595. PMID: 26121281. PMCID: PMC4487683. doi: 10.1371/journal.pone.0131595

3. Rudyk MP, Pozur VV, Opeida IV, Voieikova DO, Khranovska NM, Fedorchuk OG, et al. Modulatory effects of sodium glutamate on functions of rat's circulating phagocytic cells in vivo and in vitro [Modulatory effects of sodium glutamate on the function of circulating phagocytic cells of rats in vivo and in vitro]. *Dopov NAN Ukraine*. 2017; 5: 89-97. [Ukrainian]. doi: 10.15407/dopovidi2017.05.089
4. Ruc'ka AV, Krinic'ka IYa, Marushchak MI. Pokazniki vil'noradikal'nogo okisnennya v shchuriv za umovi "pasivnogo tyutyunokurinnya" na tli trivalogo vvedennya glutamatu natriyu u statevomu i vikovomu aspektah [Indicators of free radical oxidation in rats provided "passive tobacco kick" against the background of prolonged administration of sodium glutamate in sex and age aspects]. *Medichna ta klinichna himiya*. 2017; 19(4): 115-122. [Ukrainian]. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2017.v0.i4.8434
5. Hernández Bautista RJ, Mahmoud AM, Königsberg M, López Díaz Guerrero NE. Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomed Pharmacother*. 2019; 111: 503-516. PMID: 30597304. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.108
6. Kayode A, Christopher A, Chipili G, Adedokun KI. Effects of Monosodium Glutamate (MSG) on Nutritional and Biochemical Parameters in Wistar Rats. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2020; 63(2): 7-11.
7. Kamyshnykov VS. *Klynyko-byokhymycheskaya laboratornaya dyahnostyka* [Clinical and biochemical laboratory diagnostics]. Spravochnyk v 2-kh tomakh. Minsk: Interservis; 2003. Vol 1. 495 p. [Russian]
8. Danylyuk SV, Khimion LV, Yashchenko OB, Sytyuk TO, Rud OM, Panasenko MS. Suchasni pidkhody do diahnostyky ta vedennya khvorykh iz kholestatychnym syndromom na pervynnomu rivni medychnoyi dopomohy [Modern approaches to diagnosis and management of patients with cholestatic syndrome at the primary level of medical care]. *Semeynaya medytsyna*. 2016; 3 (65): 6-9. [Ukrainian]
9. Slutskyy LY. *Byokhymyya normalnoy y patolohychesky yzmenennoy soedynytelnoy tkany* [Biochemistry of normal and pathologically changed connective tissue]. M: Medytsyna; 1969. 375 p. [Russian]
10. Kartashov MI, Tymoshenko OP, Kibkalo DV. *Veterynarna klinichna biokhimiya* [Veterinary clinical biochemistry]. Za red. MI Kartashova, OP Tymoshenko. Kh: Espada; 2010. 400 p. [Ukrainian]
11. Ruc'ka AV, Gec'ko NV, Krinic'ka IYa. Toksichnij vpliv glutamatu natriyu na zhivij organizm (oglyad literatury) [Toxic effect of sodium glutamate on a living organism (review of literature)]. *Medichna ta klinichna himiya*. 2017; 19(1): 119-127. [Ukrainian]. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2017.v0.i1.7685
12. Kochmar MYu, Lytvak YuV, Gerbut AO. Vplyv ozhyrinnya na metabolichni ta morfologichni zminy pidshlunkovoyi zalozy [Influence of obesity on metabolic and morphological changes of pancreas]. *Bukovynskyy medychnyy visnyk*. 2018; 4(88): 125-130. [Ukrainian]. doi: 10.24061/2413-0737.XXII.4.88.2018.97
13. Harapko T, Mateshuk-Vatseba L, Goncharuk-Khomyn M, Bekesevych A, Lytvak Yu. Changes in the Structural Organization of Lymph Nodes and Biochemical Indicators of Blood Due to the Action of Sodiuv Glutamate. *J Int Dent Med Res*. 2020; 13(4): 1578-84.
14. Chakraborty SP. Patho-physiological and toxicological aspects of monosodium glutamate. *Toxicol Mech Methods.* 2019 Jul; 29(6): 389-396. PMID: 30273089. doi: 10.1080/15376516.2018.1528649
15. Hinoi E, Takarada T, Ueshima T, Tsuchihashi Y, Yoneda Y. Glutamate signaling in peripheral tissues. *Eur J Biochem*. 2004; 271: 1-13. PMID: 14686914. doi:10.1046/j.1432-1033.2003.03907.x
16. Leshchenko IV, Shevchuk VH, Falalyeyeva TM, Berehova TV. Vplyv tryvaloho vvedennya hlutamatu natryyu na strukturu pidshlunkovoyi zalozy shchuriv [Influence of prolonged administration of glutamate is observed on the structure of the pancreas of rats]. *Fiziolohichnyy zhurnal*. 2012; 58(2): 59-65. [Ukrainian]. doi: 10.15407/fz58.02.059
17. Harapko TV. Submikroskopichni zminy selezinky pry diyi hlutamatu natriyu ta korektsiyi melatoninom [Submicroscopic changes in spleen under the action of sodium glutamate and melatonin correction]. *Morphologia.* 2020; 14(3): 22-28. [Ukrainian]. doi: 10.26641/1997-9665.2020.3.22-28
18. Königsberg M, López Díaz Guerrero NE. Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomed Pharmacother*. 2019 Mar; 111: 503-516. PMID: 30597304. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.108

УДК 547.466.64:599.23:616-008.82/.83

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ ГЛУТАМАТА НАТРИЯ

Литвак Ю. В.

Резюме. *Целью исследования* было определение метаболических показателей (альфа-амилазы, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП)), гликопротеинов и хондроитинсульфатов) на этапах приема глутамата натрия и после отмены.

Материал и методы. Исследования проводились на 65-ти белых крысах-самцах репродуктивного возраста (2,5-3 мес), исследовательская группа получала 70 мг/кг глутамата натрия из расчета живой массы в течение 8 недель. Контрольная группа животных получала стандартный рацион питания.

До отмены препарата крыс исследовали каждую неделю, после отмены препарата исследования проводили каждые две недели (10, 12, 14, 16 недель).

Результаты. При изучении активности фермента альфа-амилазы, отмечено, что данный показатель увеличился в среднем в 1,4 раза (от контрольных показателей), а на конечный срок получения крысами глутамата натрия (8 недель) повысился в 3.85 раза, аланинаминотрансфераза - в 2,3 раза, АсАТ - в 1,4 раза, гаммаглутамилтранспептидаза - в 2,7раза, гликопротеины - в 1,4 раза, хондроитинсульфаты - в 1,2 раза. После перевода животных на нормальную диету восстановления показателей не установлено. Глутамат натрия согласно исследованным показателям оказывает токсическое действие на печень, поджелудочную железу с элементами системного воспаления.

На этапах отмены глутамата натрия восстановления большинства исследованных биохимических маркеров не установлено. Показатель АЛТ, определенный на 16 сутки после отмены глутамата натрия, был ниже в 1,33 раза по сравнению с последней 8 неделей приема. ГГПТ через 10 недель был снижен в 1,5 раза, через 12 недель - 0,4 раза, через 14 и 16 недель показатели соответствовали контрольным значениям. На 10 неделе показатель альфа-амилазы был снижен в 1,26 раза, на 16 неделе - в 2.29 раза, однако не достигал контрольных значений. На конечный срок исследования (16 недель) уровень хондроитинсульфата был выше в 1,27 раза по сравнению с 8 неделей кормления животных глутаматом натрия, а в отношении контроля - в 1,56 раза. Отмечено снижение содержания гликопротеинов на 16 неделей сравнению с 8 неделей наблюдения в 1,3 раз, однако не достигало уровня интактных животных.

Выводы. Результаты биохимического исследования сыворотки крови крыс, получавших глутамат натрия, указывали на развитие интоксикации и ее влияние на биохимические маркеры, что отражалось в динамике активности ферментов, показателей воспаления и фиброза. Большинство биохимических маркеров (кроме ГГТП и АСТ) в конце эксперимента не достигали уровня интактных животных, что, очевидно, обусловлено хронизацией патологического процесса.

У крыс после отмены глутамата натрия с 10 до 16 недели эксперимента наблюдали изменения биохимических показателей, которые указывали на токсическое действие, сопровождавшееся развитием подострого воспалительного процесса. После перевода животных на нормальную диету восстановления показателей не установлено. Глутамат натрия по исследованным показателям оказывает токсическое действие на печень, поджелудочную железу с элементами системного воспаления.

Ключевые слова: глутамат натрия, крысы, аланинаминотрансфераза, гаммаглутамилтранспептидаза, аспартатаминотрансфераза, альфа-амилаза, гликопротеины, хондроитинсульфаты.

UDC 547.466.64:599.23:616-008.82/.83

Dynamics of Change of Biochemical Indicators in Rats under the Influence of Sodium Glutamate

Litvak Yu. V.

Abstract. *The purpose of the study* was to determine metabolic parameters (alpha-amylase, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, gamaglutamyl transpeptidase, glycoproteins and chondroitin sulfates) at the stages of sodium glutamate intake and after withdrawal.

Materials and methods. Studies were conducted on 65 white male rats of reproductive age (2.5-3 months); the experimental group received 70 mg/kg of sodium glutamate per live weight for 8 weeks. The control group of animals received a standard diet. Before drug withdrawal, rats were studied every week, after drug withdrawal the studies were performed every two weeks (10, 12, 14, 16 weeks).

Results and discussion. The study of the enzyme activity of alpha-amylase showed that this index increased on the average 1.3-fold compared with the control values, and at the end of the period when the rats were fed with sodium glutamate (8 weeks), the index increased by 3.85 times, alanine aminotransferase – by 12.3 times, aspartate aminotransferase – by 1.4 times, gamaglutamyl transpeptidase – by 2.7 times, glycoproteins – by 1.4 times, chondroitin sulfate – by 1.2 times. After transferring the animals to a normal diet, no recovery of the indices was found. According to the studied indicators sodium glutamate has a toxic effect on the liver, pancreas with elements of systemic inflammation.

At the stages of discontinuation of monosodium glutamate recovery of most of the studied biochemical markers is not established. Alanine aminotransferase, determined on the 16th day after the abolition of monosodium glutamate, was reduced by 1.33 times compared to the last 8 weeks of admission, gamaglutamyl transpeptidase after 10 weeks was reduced by 1.5 times, after 12 weeks – by 0.4 times, after 14 and 16 weeks, the values corresponded to the control values at 10 week, the alpha-amylase level was reduced by 1.26 times, at 16 weeks – by 2.29 times, but they did not reach the control values. At the end of the study (16 weeks), the level of chondroitin sulfates was increased compared to 8 weeks of feeding animals with glutamate sodium by

1.27 times, and relative to control – by 1.56 times. There was a decrease in glycoprotein content at 16 weeks compared with 8 weeks of observation by 1.3 times, but did not reach the level of intact animals.

Conclusion. Thus, the results of serum biochemical studies of rats treated with monosodium glutamate indicated the development of intoxication and its effect on biochemical markers, which were reflected in the dynamics of enzyme activity, inflammation and fibrosis. Most biochemical markers (except gamaglutamyl transpeptidase and aspartate aminotransferase) at the end of the experiment did not reach the level of intact animals, which is apparently due to the chronicity of the pathological process.

In rats after discontinuation of monosodium glutamate from 10 to 16 weeks of the experiment, changes in biochemical parameters were observed, which indicated a toxic effect, which was accompanied by the development of subacute inflammatory process. After the transfer of animals to a normal diet, recovery is not established. Sodium glutamate according to the studied parameters has a toxic effect on the liver, pancreas with elements of systemic inflammation.

Keywords: sodium glutamate, rats, alanine aminotransferase, gamaglutamyl transpeptidase, aspartate aminotransferase, alpha-amylase, glycoproteins, chondroitin sulfates.

ORCID and contributionship:
Yuliia V. Litvak : 0000-0003-4820-9682[A,B,C,D,E,F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Yuliia V. Litvak
Uzhhorod National University, Medical Faculty,
Department of Human Anatomy and Histology
1, Narodna Square, Uzhhorod 88000, Ukraine
tel: 0990592038, e-mail: djeska12@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/jmbs06.05.102
УДК 616.716.4-031-007.23-091
Ошурко А. П., Олійник І. Ю., Кузняк Н. Б.

ОСОБЛИВОСТІ ТОПОГРАФІЇ ПРАВОГО КАНАЛУ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЛЮДИНИ ПРИ АТРОФІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ, ЗУМОВЛЕНОЇ ВТРАТОЮ ЗУБІВ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Мета **-** визначення особливостей топографії правого каналу нижньої щелепи людини при атрофії кісткової тканини, зумовленої кінцевими дефектами зубних рядів.

Матеріал та методи. В дослідження методом «клінічної вибірки» залучено 68 комп'ютерно-томографічніх сканувань нижньої щелепи людини.

Набір матеріалу дослідження проведено після параклінічного огляду цифрових записів 243 комп'ютерно-томографічних конусно-цифрових сканувань, які отримані системою екстра-оральної рентгенографії Vatech PaX-I 3D Green з діапазоном розміру сканування 16 х 9 см, що мінімізують можливості появи артефактів, спричинених рухом пацієнта, фокальної плями 0,5 мм (IEC60336) шкалою сірого 14 Біт з розміром 0,2/0,3 вокселя та, завдяки малому часу сканування, отримані високоякісні зображення.

Результати дослідження. Абсолютні значення розташування каналу нижньої щелепи пацієнта першої групи (контролю) дослідження зі збереженим зубним рядом (48 років) у проекції: 1) 4.6 зуба по відношенню до: верхнього краю (ВК) коміркової частини нижньої щелепи становить 13.1 мм; краю основи (КО) нижньої щелепи – 7.3 мм; щічної поверхні (ЩП) тіла нижньої щелепи – 6.4 мм; язикової поверхні (ЯП) тіла нижньої щелепи дорівнює 1.6 мм; 2) 4.7 зуба по відношенню до: ВК – 10 мм, КО – 5.0 мм, ЩП – 4.2 мм, ЯП – 1.4 мм.

У другій групі дослідження пацієнт 35 років із кінцевим дефектом зубного ряду, топографія правого каналу нижньої щелепи характеризується морфометричними значеннями у проекції відсутнього: 1) 4.6 зуба по відношенню до: ВК – 13.1 мм, КО – 5.4 мм, ЩП – 3.3 мм, ЯП – 1.6 мм; 2) 4.7 зуба по відношенню до: ВК – 11.8 мм, КО – 6.8 мм, ЩП – 3.3 мм, ЯП – 1.9 мм.

Пацієнт 52 років, третьої групи дослідження із кінцевим дефектом зубного ряду, топографія правого каналу нижньої щелепи характеризується морфометричними значеннями у проекції відсутнього: 1) 4.6 зуба по відношенню до: ВК – 13.9 мм, КО – 7.4 мм, ЩП – 3.9 мм, ЯП – 5.7 мм; 2) 4.7 зуба по відношенню до: ВК – 11.7 мм, КО – 7.6 мм, ЩП – 5.2 мм, ЯП – 4.6 мм.

Топографічні відмінності правого каналу нижньої щелепи представлені у пацієнта 64 років, четвертої групи дослідження із кінцевим дефектом зубного ряду, що характеризується морфометричними значеннями у проекції відсутнього: 1) 4.6 зуба по відношенню до: ВК – 11.6 мм, КО – 5.7 мм, ЩП – 3.8 мм, ЯП – 4.9 мм; 2) 4.7 зуба по відношенню до: ВК – 10.0 мм, КО – 5.0 мм, ЩП – 4.2 мм, ЯП – 4.2 мм.

Висновки. Топографія каналу нижньої щелепи та його судинно-нервового пучка є орієнтиром під час складання плану лікування та для вибору методів реабілітації, у пацієнтів із втратою зубів, відповідно до існуючих і затверджених протоколів. Аналіз отриманих абсолютних значень не розкриває відповідних закономірностей топографічних змін каналу нижньої щелепи, в залежності від атрофії кісткової тканини, зумовленої втратою молярів, у різних вікових категоріях.

Ключові слова: нижня щелепа, комп'ютерна томографія, канал нижньої щелепи, атрофія кісткової тканини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри гістології, цитології та ембріології 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. Формування кісткової тканини нижньої щелепи у постнатальному онтогенезі людини є результатом перебігу процесів гістогенезу і, власне, її мінералізації ще на ранніх етапах пренатального онтогенезу [1, 2]. Кісткова тканина нижньої щелепи людини є динамічною системою і її склад залежить від перебігу метаболічних процесів та впливу екзо- та ендогенних чинників, які призводять до патофізіологічних та морфологічних змін [3]. Саме тому, як перед дослідником, так і перед клініцистом, постає двояка проблематика у виборі методів діагностики [4-6] та реабілітації таких пацієнтів [7, 8].

Відомі та доступні методи полуменевого атомно-емісійного та атомно-абсорбційного аналізів розкривають можливості сучасним дослідникам у вивченні особливостей структури та якості кісток щелепно-лицевої ділянки, шляхом дослідження

вмісту макро- та мікроелементів [9]. Результати таких досліджень часто мають вирішальне значення щодо обрання дієвих методів профілактики і лікування та слугують лише невеликою часткою у реабілітації стоматологічних хворих.

Малоінвазивні можливості рентген-анатомічного КТ-дослідження значно ширші, ніж звичайної клінічної рентгенології. Обстеження можна провести глибше і детальніше, ніж виконуючи серію знімків чи звичне програмне 3D-моделювання в різних проекціях або площинах, використовуючи значний арсенал апаратів та пристроїв. Використання комп'ютерної томографії дає змогу встановити особливості топографії структур нижньої щелепи людини, одержати інформацію про будову її зовнішньої та внутрішньої кортикальних пластинок та визначити денситометричні значення, які вказують на якісні характеристики, що відображають тип щільності кісткової тканини з урахуванням її вікової динаміки.

І все ж таки, ключовим завданням залишається реабілітація пацієнтів із забезпеченням функціональних протетичних та естетичних потреб [10-12]. Здавалося б, що застосування дентальних імплантатів швидко та якісно вирішує поставлені завдання та дозволяє досягнути поставлену мету. Однак, досить часто, можливості застосування дентальних імплантатів бувають обмеженими і супроводжуються певними труднощами [13]. Перш за все, це зумовлено близьким розташуванням важливих анатомічних структур, а саме – судинно-нервового пучка нижньої щелепи людини, топографія якого залежить від атрофії кісткової тканини, зумовленої втратою зубів, особливо у її дистальних відділах.

Мета дослідження. Визначення особливостей топографії правого каналу нижньої щелепи людини при атрофії кісткової тканини, зумовленої кінцевими дефектами зубних рядів.

Матеріал та методи дослідження. Після параклінічного огляду цифрових записів 243 комп'ютерно-томографічних конусно-цифрових сканувань, які отримані системою екстра-оральної рентгенографії Vatech PaX-I 3D Green з діапазоном розміру сканування 16 х 9 см, що мінімізують можливості появи артефактів, спричинених рухом пацієнта, фокальної плями 0,5 мм (IEC60336) шкалою сірого 14 Біт з розміром 0,2/0,3 вокселя та завдяки малому часу сканування, отримані високоякісні зображення. Відібрано 68 сканувань, що забезпечують найкращі можливості для діагностики та несуть належну інформативність у досягненні поставленої мети даної роботи. Аналіз проводився за допомогою комп'ютерної техніки HEWLETT-SNCPUM1 з оперативною пам'яттю 16,0 ГБ, програмним забезпеченням 10 Pro for Workstations, 2019:00391-70000-00000-AA425, після чого, методом «клінічного відбору» розподілено на чотири вікових групи, а саме: перша група – до 45 років, друга група – 46-60 років, третя група – 61-75 років та група контролю – 25-75 років, особи зі збереженим зубним рядом.

У клінічному аналізі проведено деталізований морфометричний опис топографічних особливостей каналу нижньої щелепи з правої сторони за одним КТ-дослідженням із кожної вікової групи, за їх середніми значеннями.

Дослідження проведено з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), 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. Відповідно до наказу МОЗ України від 14.02.2012 р. № 110, отримано інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та виконання операції і знеболення, оформлена відповідна медична документація та засвідчено підписом пацієнта. Дотримано норми Закону України від 01.06.2010 р. № 2297-VI «Про захист персональних даних» із змінами і доповненнями, внесеними Законами України від 23.02.2012 р. № 4452-VI, від 20.11.2012 р. № 5491-VI, що регулюють правові відносини, пов'язані із захистом і обробкою персональних даних, і спрямовані на захист основоположних прав і свобод людини і громадянина.

Результати дослідження. Топографія каналу нижньої щелепи і його судинно-нервового пучка є орієнтиром під час складання плану лікування та для вибору методів реабілітації у пацієнтів із втратою зубів, відповідно до існуючих і затверджених протоколів [14].

Чітке розуміння отримано під час аналізу КТ-досліджень цифрового формату у трьох площинах: фронтальній, сагітальній, аксилярній.

З використанням інструментів горизонтальної опційної панелі у сагітальній площині проведено маркування каналу нижньої щелепи, що передає його хід у товщі кісткової тканини тіла нижньої щелепи **(рис. 1)**.

Така 3D-реконструкційна модель розкриває по суті уявлення про його топографію, але не надає кількісного визначення у співвідношенні до основи, язикової та щічної поверхонь, а також коміркової частини нижньої щелепи людини, при умові її збереження. Найбільш доцільним є проведення морфометричних досліджень топографії каналу нижньої щелепи у сагітальному зрізі.

Абсолютні значення розташування каналу нижньої щелепи пацієнта першої групи (контролю) дослідження зі збереженим зубним рядом (48 років) у проекції:

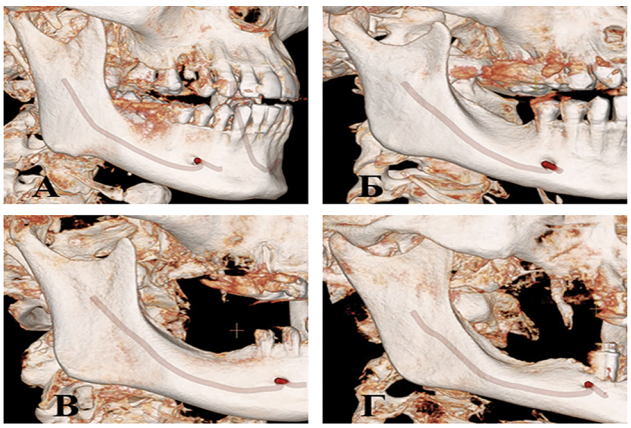


Рис. 1 – 3D-реконструкційна модель топографії правого каналу нижньої щелепи:

А – пацієнт першої групи дослідження зі збереженим зубним рядом, 48 років; Б – пацієнт другої групи дослідження, кінцевий дефект зубного ряду, 35 років; В – пацієнт третьої групи дослідження, кінцевий дефект зубного ряду, 52 роки; Г – пацієнт четвертої групи дослідження, кінцевий дефект зубного ряду, 64 роки

1) 4.6 зуба **(рис. 2)** відносно до: верхнього краю (ВК) коміркової частини нижньої щелепи становить 13.1 мм; краю основи (КО) нижньої щелепи – 7.3 мм; щічної поверхні (ЩП) тіла нижньої щелепи – 6.4 мм, язикової поверхні (ЯП) тіла нижньої щелепи дорівнює 1.6 мм;
2) 4.7 зуба **(рис. 3)** відносно до: ВК – 10 мм, КО – 5.0 мм, ЩП – 4.2 мм, ЯП – 1.4 мм.

У другій групі дослідження, пацієнт 35 років із кінцевим дефектом зубного ряду, топографія правого каналу нижньої щелепи характеризується морфометричними значеннями у проекції відсутнього:

1) 4.6 зуба **(рис. 4)** відносно до: ВК – 13.1 мм, КО – 5.4 мм, ЩП – 3.3 мм, ЯП – 1.6 мм;
2) 4.7 зуба **(рис. 5)** відносно до: ВК – 11.8 мм, КО – 6.8 мм, ЩП – 3.3 мм, ЯП – 1.9 мм.

Пацієнт 52 років, третьої групи дослідження із кінцевим дефектом зубного ряду, топографія правого каналу нижньої щелепи характеризується

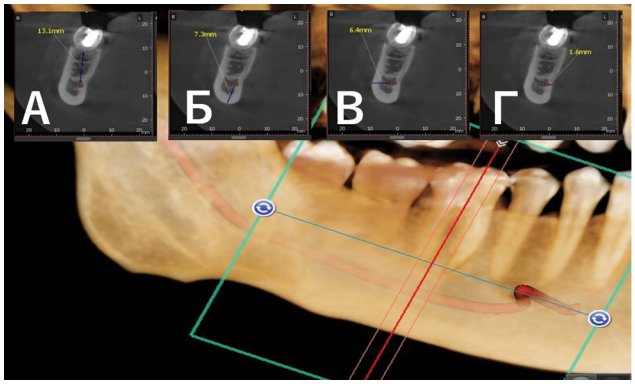


Рис. 2 – 3D-реконструкційна модель топографії правого каналу нижньої щелепи пацієнта першої групи дослідження зі збереженим зубним рядом, 48 років. Сагітальні зрізи у проекції 4.6 зуба:

А) значення ВК; Б) значення КО; В) значення ЩП; Г) значення ЯП

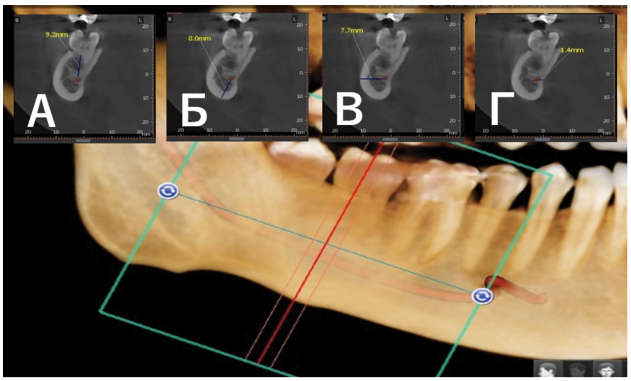


Рис. 3 – 3D-реконструкційна модель топографії правого каналу нижньої щелепи пацієнта першої групи дослідження зі збереженим зубним рядом, 48 років. Сагітальні зрізи у проекції 4.7 зуба:

А) значення ВК; Б) значення КО; В) значення ЩП; Г) значення ЯП

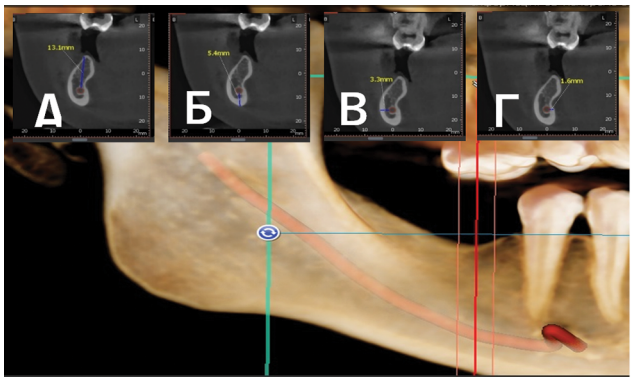


Рис. 4 – 3D-реконструкційна модель топографії правого каналу нижньої щелепи пацієнта другої групи дослідження із кінцевим дефектом зубного ряду, 35 років. Сагітальні зрізи у проекції 4.6 зуба:

А) значення ВК; Б) значення КО; В) значення ЩП; Г) значення ЯП

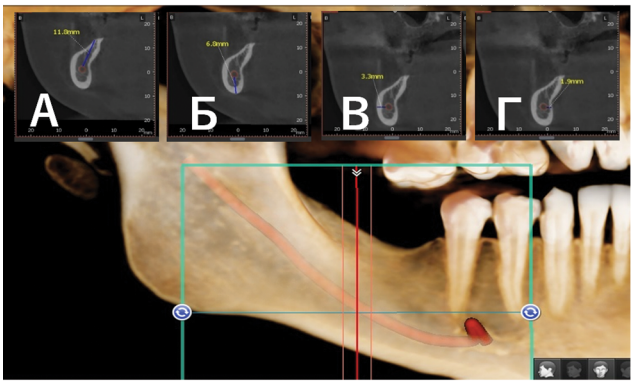


Рис. 5 – 3D-реконструкційна модель топографії правого каналу нижньої щелепи пацієнта другої групи дослідження із кінцевим дефектом зубного ряду, 35 років. Сагітальні зрізи у проекції 4.7 зуба:

А) значення ВК; Б) значення КО; В) значення ЩП; Г) значення ЯП

морфометричними значеннями у проекції відсутнього:

1) 4.6 зуба **(рис. 6)** відносно: ВК – 13.9 мм, КО – 7.4 мм, ЩП – 3.9 мм, ЯП – 5.7 мм;
2) 4.7 зуба **(рис. 7)** відносно: ВК – 11.7 мм, КО – 7.6 мм, ЩП – 5.2 мм, ЯП – 4.6 мм.

Топографічні відмінності правого каналу нижньої щелепи представлені у пацієнта 64 років, четвертої групи дослідження із кінцевим дефектом зубного ряду, що характеризується морфометричними значеннями у проекції відсутнього:

1) 4.6 зуба **(рис. 8)** відносно: ВК – 11.6 мм, КО – 5.7 мм, ЩП – 3.8 мм, ЯП – 4.9 мм;
2) 4.7 зуба **(рис. 9)** відносно: ВК – 10.0 мм, КО – 5.0 мм, ЩП – 4.2 мм, ЯП – 4.2 мм.

Обговорення результатів дослідження. Навіть аналіз отриманих абсолютних значень не розкриває відповідних закономірностей топографічних змін каналу нижньої щелепи залежно від атрофії кісткової тканини, зумовленої втратою молярів, у різних вікових категоріях.

Проте, спонукає до всебічного вивчення можливих варіацій, з розширенням кількості об'єктів дослідження та проведення їх статистичного аналізу за класичними параметрами та характеристиками варіаційних рядів: середня арифметична – (M), стандартна похибка досліджуваних показників (m) з можливою оцінкою довірчого інтервалу (P) для (M-2m) та (M+2m).

Роботи деяких авторів [15, 16] вказують на атрофію кісткової тканини, зумовлену певною соматичною патологією, та розкривають патофізіологічні механізми з висвітленням різних процесів, таких як резорбція, ремоделювання, склерозування, кортикалізації тощо. Проте, топографічні особливості каналу нижньої щелепи, які, на нашу думку, також зумовлені атрофією кісткової тканини, у сучасних наукових джерелах висвітлені фрагментарно [17].

Проведений аналіз сучасних джерел літератури [18-21] не надав належної уяви стосовно вище зазначеної проблематики, але став поштовхом

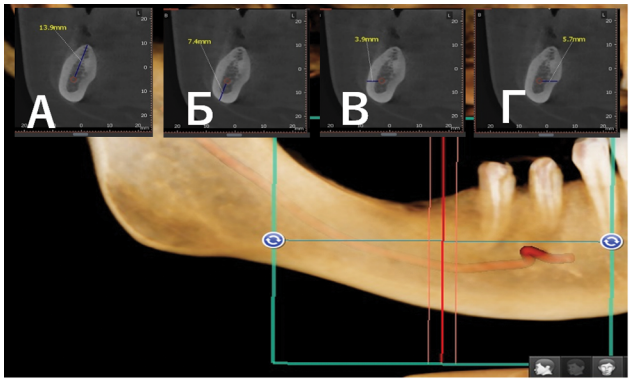


Рис. 6 – 3D-реконструкційна модель топографії правого каналу нижньої щелепи пацієнта третьої групи дослідження із кінцевим дефектом зубного ряду, 52 років. Сагітальні зрізи у проекції 4.6 зуба:
А) значення ВК; Б) значення КО; В) значення ЩП; Г) значення ЯП

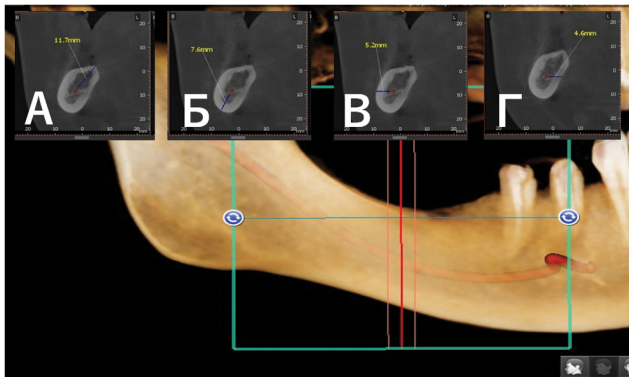


Рис. 7 – 3D-реконструкційна модель топографії правого каналу нижньої щелепи пацієнта третьої групи дослідження із кінцевим дефектом зубного ряду, 52 років. Сагітальні зрізи у проекції 4.7 зуба:
А) значення ВК; Б) значення КО; В) значення ЩП; Г) значення ЯП

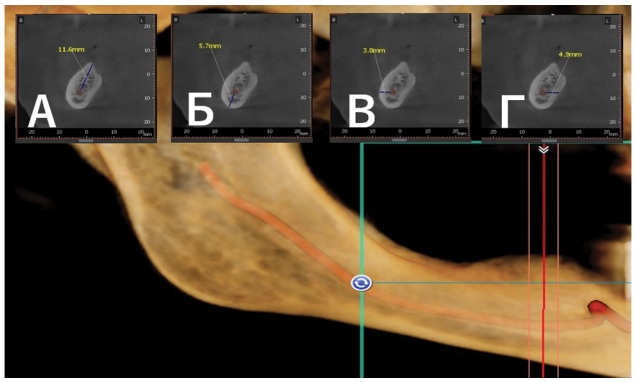


Рис. 8 – 3D-реконструкційна модель топографії правого каналу нижньої щелепи пацієнта четвертої групи дослідження із кінцевим дефектом зубного ряду, 64 років. Сагітальні зрізи у проекції 4.6 зуба:
А) значення ВК; Б) значення КО; В) значення ЩП; Г) значення ЯП

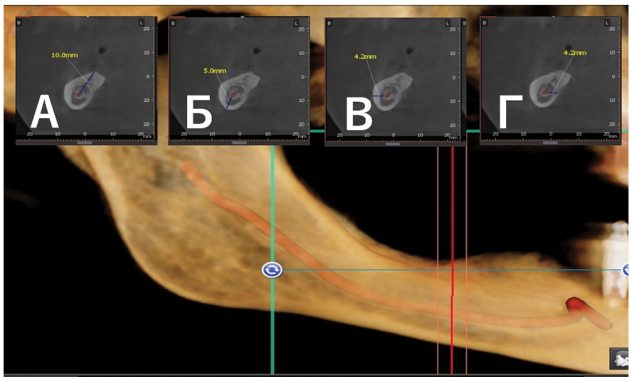


Рис. 9 – 3D-реконструкційна модель топографії правого каналу нижньої щелепи пацієнта третьої групи дослідження із кінцевим дефектом зубного ряду, 64 років. Сагітальні зрізи у проекції 4.7 зуба:
А) значення ВК; Б) значення КО; В) значення ЩП; значення ЯП

до ретельного вивчення топографії правого каналу нижньої щелепи людини при атрофії кісткової тканини, зумовленої кінцевими дефектами зубних рядів.

Висновки

1. При збереженні зубних рядів топографія каналу нижньої щелепи, який обмежений кортикальним шаром кісткової тканини, пролягає з наближенням до язикової поверхні на ≈ 1.4 мм.
2. При втраті перших молярів (перших великих кутніх зубів) відбувається зміщення каналу нижньої щелепи на ≈ 3.7 мм щодо зовнішнього краю щічної поверхні.
3. При набутих кінцевих дефектах зубних рядів «морфологічна транспозиція» набуває ≈ 4,1 мм відносно щічної поверхні з віддаленням до середини на ≈ 3,8 мм від краю язикової поверхні нижньої щелепи.
4. Отримані середні абсолютні значення характеризують наявні якісні морфологічні перетворення, хоч і потребують статистичного аналізу, проте можуть бути використанні під час прийняття клінічних рішень щодо реабілітації пацієнтів методами дентальної імплантації, проведення остеосинтезу чи застосування інших реконструктивних операцій у щелепно-лицевій ділянці.

Перспективи подальших досліджень. Переконані у доцільності продовження досліджень особливостей топографії каналу нижньої щелепи при атрофії кісткової тканини людини, зумовленої втратою зубів та у встановленні можливих закономірностей перебігу даних процесів. Беручи за основу морфометричний аналіз топографічних співвідношень каналу нижньої щелепи до верхнього краю коміркової частини, при умові його збереження, нижнього краю основи щелепи та краю язикової і щічної поверхонь, визначити динаміку морфологічної перебудови залежно від часу набуття кінцевих дефектів зубного ряду у різних вікових групах з поглибленим статистичним аналізом та розробкою тривимірної моделі для шаблонного застосування у практичній стоматології, зокрема, щелепно-лицевій хірургії.

References

1. Tsyhykalo OV, Popova IS, Kuznyak NB, Palis SYu, Shostenko AA, Dronyk II. Suchasni uyavlennya pro patohenez pryrodzhenykh vad lytsya (ohlyad literatury) [Modern ideas about pathogenesis of natural defects of face (review of literature)]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk.* 2017; 21(1): 230–234. [Ukrainian]. doi: 10.24061/2413-0737.XXI.1.81.2017.49
2. Oshurko AP, Oliinyk IYu. Features of morphogenesis of the maxillofacial area in the embryonic and pre-fetal periods of human prenatal ontogenesis. In: *Development and modernization of medical science and practice: experience of Poland and prospects of Ukraine*. Collective monograph. Vol 1. Lublin: Izdevnieciba “Baltija Publishing”; 2017. p. 203–236.
3. Ferros I, Mora MJ, Obeso IF, Jimenez P, Martinez-Insua A. The nasomaxillary complex and the cranial base in artificial cranial deformation: relationships from a geometric morphometric study. *Eur J Orthod.* 2015; 37(4): 403–411. PMID: 25381444. doi: 10.1093/ejo/cju066
4. Rozhko MM, Nespryadko VP. *Ortopedychna stomatolohiya* [Orthopedic dentistry]. Pidruchnyk. K: Medytsyna; 2020. 720 s. [Ukrainian]
5. Driscoll CF, Golden WG. *Treating the Complete Denture Patient*. Wiley-Blackwell; 2020. 312 p.
6. Bahriy MM, Dibrova VA, Popadynets OH, Hryshchuk MI. *Metody morfolohichnoho doslidzhennya* [Methods of morphological research]. Monohrafiya; Bahriy MM, Dibrov VA, Eds. Vinnytsya: Nova knyha; 2016. 157 s. [Ukrainian]
7. Chernenko VM, Lyubchenko OV, Kochyna ML. Systema pidtrymky pryinyattya rishen likarem shchodo vyboru metoda dentalnoi implantatsiyi [The Decision-Making Support System of Doctor’s Choice of Dental Implantation Method]. *Ukr zh med biol sport.* 2019; 4(20): 200-210. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs04.04.200
8. Boyko EM, Dolgalev AA, Zelenskiy VA. Maloinvazivnyy metod napravlennoy kostnoy regeneratsii pri atrofii alveolyarnogo grebnya [Minimally invasive method of directional bone regeneration during alveolar ridge atrophy]. *Meditsinskiy alfavit.* 2017; 1: 5-9. [Russian]
9. Chaykovska SYu. Analiz vikovoi dynamiky mineralnoho skladu kistkovoi tkanyny komirkovoi chastyny nyzhnoi shchelepy u ditey doshkilnoho viku [An analysis of the age dynamics of the mineral composition of bone tissue of the cell part of the mandible in children of preschool age]. *Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurhiya.* 2016; 15(3): 53–57. [Ukrainian]. doi: 10.24061/1727-0847.15.3.2016.72
10. Fastovets OO, Sapalov SO. Porivnyalna kliniko-funktsionalna otsinka efektyvnosti protezuvannya khvorykh z povnoyu vidsutnistyu zubiv na nyzhniy shchelepi povnymy znimnymy protezamy ta znimnymy protezamy z oporoyu na implantaty [Comparative clinical and functional assessment of the effectiveness of patients with complete lack of teeth on the lower jaw full removable prostheses and removable prostheses on the implant]. *Visnyk stomatolohiyi*. 2019; 31(1): 64-68. [Ukrainian]

11. Kim HS, Cho HA, Kim YY, Shin H. Implant survival and patient satisfaction in completely edentulous patients with immediate placement of implants: a retrospective study. *BMC Oral Health.* 2018; 18: 219. PMID: 30563482. PMCID: PMC6299569. doi: 10.1186/s12903-018-0669-1
12. Kovacic I, Persic S, Kranjcic J, Lesic N, Celebic A. Rehabilitation of an extremely resorbed edentulous mandible by short and narrow dental implants. *Case Rep Dent*. 2018 Dec 20; 2018: 7597851. PMID: **30671267.** PMCID: PMC6317120. doi: 10.1155/2018/7597851
13. Avetikov DS, Pronina OM, Lokes KP, Bukhanchenko OP. Suchasni uyavlennya pro umovy, shcho obmezhuyut vybir metodu implantatsiyi zubiv u verkhniy i nyzhniy shchelepakh [Modern ideas about conditions that limit the choice of the method of implantation of teeth in the upper and lower jaw]. *Visnyk problem biolohiyi ta medytsyny.* 2017; 4(3): 20-27. [Ukrainian]
14. De la Rosa Castolo G, Guevara PSV, Arnoux P-J, Badih L, Bonnet F, Behr M. Implant-supported overdentures with different clinical configurations: mechanical resistance using a numerical approach. *J Prosthet Dent*. 2019 Mar; 121(3): 546.e1-546.e10. PMID: 30711289. doi: 10.1016/j.prosdent.2018.09.023
15. Cai X, Xing J, Long C, Peng Q, Beth Humphrey M. DOK3 modulates bone remodeling by negatively regulating osteoclastogenesis and positively regulating osteoblastogenesis. *J. Bone Miner Res.* 2017 Nov; 32(11): 2207-2218. PMID: 28650106. PMCID: PMC5685877. doi: 10.1002/jbmr.3205
16. Du Z, Xiao Y, Hashimi S, Hamlet SM, Ivanovski S. The effects of implant topography on osseointegration under estrogen deficiency induced osteoporotic conditions: Histomorphometric, transcriptional and ultrastructural analysis. *Acta Biomater*. 2016 Sep 15; 42: 351-363. PMID: 27375286. doi: 10.1016/j.actbio.2016.06.035
17. Meloni SM, Sascha J, Urban I, Canullo L, Pisano M, Tallarico M. Horizontal ridge augmentation using GBR with a native collagen membrane and 1:1 ratio of particulated xenograft and autologus bone: a 1-year prospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2017 Feb; 19(1): 38-45. PMID: 27283920. doi: 10.1111/cid.12429
18. Yamurkova NF. *Optimizatsiya khirurgicheskogo lecheniya pri vyrazhennoy atrofii alveolyarnogo otrostka verkhney chelyusti pered dentalnoy implantatsiey* [Optimization of surgical treatment with expressed atrophy of the alveolar process of the upper jaw in front of the dental implantation]. Abstr. PhDr. (Med.). Nizhniy Novgorod; 2015. 24 s. [Russian]
19. Khuder T, Yunus N, Sulaiman E, Ibrahim N, Khalid T, Masood M. Association between occlusal force distribution in implant overdenture prostheses and residual ridge resorption. *J Oral Rehabil*. 2017 May; 44(5): 398-404. PMID: 28295492. doi: 10.1111/joor.12504
20. Paiva KBS, Granjeiro JM. Matrix metalloproteinases in bone resorption, remodeling, and repair. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017; 148: 203-303. PMID: 28662823. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.05.001
21. Owen R, Reilly GC. In vitro Models of Bone Remodelling and Associated Disorders. *Front Bioeng Biotechnol*. 2018 Oct 11; 6: 134. PMID: 30364287. PMCID: PMC6193121. doi: 10.3389/fbioe.2018.00134

УДК 616.716.4-031-007.23-091

ОСОБЕННОСТИ ТОПОГРАФИИ ПРАВОГО КАНАЛА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ АТРОФИИ КОСТНОЙ ТКАНИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПОТЕРЕЙ ЗУБОВ

Ошурко А. П., Олийнык И. Ю. Кузняк Н. Б.

Резюме. *Цель* - определение особенностей топографии правого канала нижней челюсти человека при атрофии костной ткани, обусловленной конечными дефектами зубных рядов.

Материал и методы. В исследование методом «клинической выборки» привлечено 68 компьютерно-томографических сканирований нижней челюсти человека.

Набор материала исследования проведен после параклинического учета цифровых записей 243 компьютерно-томографических конусно-цифровых сканирований, полученных системой экстра-оральной рентгенографии Vatech PaX-I 3D Green с диапазоном размера сканирования 16 х 9 см, что минимизирует возможность появления артефактов, вызванных движением пациента, фокального пятна 0,5 мм (IEC60336) шкалой серого 14 Бит с размером 0,2 / 0,3 вокселя и, благодаря малому времени сканирования, получены высококачественные изображения.

Результаты исследования. Абсолютные значения расположения канала нижней челюсти пациента первой группы (контроля) исследования по сохранившемуся зубному ряду (48 лет) в проекции: 1) 4.6 зуба в отношении: верхнего края (ВК) альвеолярной части нижней челюсти составляет 13.1 мм; края основания (КО) нижней челюсти – 7.3 мм; щечной поверхности (ЩП) тела нижней челюсти – 6.4 мм; язычной поверхности (ЯП) тела нижней челюсти составляет 1.6 мм; 2) 4.7 зуба по отношению к ВК – 10 мм, КО – 5.0 мм, ЩП – 4.2 мм, ЯП – 1.4 мм.

Во второй группе исследования пациент 35 лет с конечным дефектом зубного ряда, топография правого канала нижней челюсти характеризуется морфометрическими значениями проекции отсутствующего: 1) 4.6 зуба по отношению к ВК – 13.1 мм, КО – 5.4 мм, ЩП – 3.3 мм, ЯП – 1.6 мм; 2) 4.7 зуба по отношению к ВК – 11.8 мм, КО – 6.8 мм, ЩП - 3.3 мм, ЯП – 1.9 мм.

Пациент 52 лет, третьей группы исследования с конечным дефектом зубного ряда, топография правого канала нижней челюсти характеризуется морфометрическими значениями проекции отсутствующего: 1) 4.6 зуба по отношению к ВК – 13.9 мм, КО – 7.4 мм, ЩП – 3.9 мм, ЯП – 5.7 мм; 2) 4.7 зуба по отношению к ВК – 11.7 мм, КО – 7.6 мм, ЩП - 5.2 мм, ЯП – 4.6 мм.

Топографические различия правого канала нижней челюсти представлены у пациента 64 лет, четвертой группы исследования с конечным дефектом зубного ряда, характеризующимся морфометрическими значениями проекции отсутствующего: 1) 4.6 зуба по отношению к ВК – 11.6 мм, КО – 5.7 мм, ЩП – 3.8 мм, ЯП – 4.9 мм; 2) 4.7 зуба в отношении: ВК – 10.0 мм, КО - 5.0 мм, ЩП – 4.2 мм, ЯП – 4.2 мм.

Выводы. Топография канала нижней челюсти и его сосудисто-нервного пучка являются ориентиром при составлении плана лечения и выборе методов реабилитации у пациентов с потерей зубов, согласно существующим и утвержденным протоколам. Анализ полученных абсолютных значений не раскрывает соответствующих закономерностей топографических изменений канала нижней челюсти, в зависимости от атрофии костной ткани, обусловленной потерей моляров, в разных возрастных категориях.

Ключевые слова: нижняя челюсть, компьютерная томография, канал нижней челюсти, атрофия костной ткани.

UDC 616.716.4-031-007.23-091

Topographic Features of the Right Mandibular Canal in Human Bone Atrophy Caused by Tooth Loss

Oshurko A. P., Oliinyk I. Yu., Kuzniak N. B.

Abstract. *The* aim is to determine the peculiarities of the topography of the right channel of the lower jaw in the bone atrophy, due to the terminal dentition defect.

Objective. In general, for this research the method of “clinical sampling” involved sixty-eight computer-tomographic scans of the human mandible, which provide the best opportunities for diagnosis and carry proper information content for the task of this work, divided into four age groups, namely: the first group – up to 45 years old, the second group – 46-60 years old, the third group – 61-75 years old and the monitoring group – 25-75 years old, persons with natural dentition.

Materials and methods. A set of research materials was conducted after paraclinical examination of digital records of 243 computed tomography cone-digital scans, which were taken by the Vatech PaX-I 3D Green extra-oral radiography system with a scan size range of 16 x 9 cm, which minimize the possibility of artifacts caused by patient movement, a focal spot of 0.5 mm (EC60336) on a 14-bit greyscale with a size of 0.2/0.3 voxels and due to the short scanning time, high-quality images were obtained.

Results. Absolute values of the location of the mandibular canal of the patient of the first study group (control) with a natural dentition (48 years) in the projection: 1) 4.6 teeth in relation to: the upper edge of the alveolar part of the lower jaw (UE) is – 13.1 mm; the edge of the base of the lower jaw (EB) – 7.3 mm; the buccal surface of the body (BS) – 6.4 mm; the lingual surface of the mandibular body (LS) is – 1.6 mm; 2) 4.7 teeth in relation to: UE – 10 mm, EB – 5.0 mm, BS – 4.2 mm, LS – 1.4 mm.

In the second study group, a 35-year-old patient with a terminal dentition defect, the topography of the right mandibular canal is characterized by morphometric values in the projection of the missing: 1) 4.6 tooth in relation to: UE – 13.1 mm EB – 5.4 mm, BS – 3.3 mm, LS – 1.6 mm; 2) 4.7 tooth in relation to: UE – 11.8 mm, EB – 6.8 mm, BS – 3.3 mm, LS – 1.9 mm.

A 52-year-old patient of the third study group with a terminal dentition defect, the topography of the right mandibular canal is characterized by morphometric values in the projection of the missing: 1) 4.6 tooth in relation to: UE – 13.9 mm, EB – 7.4 mm, BS – 3.9 mm, LS – 5.7 mm, 2) 4.7 tooth in relation to: UE – 11.7 mm, EB – 7.6 mm, BS – 5.2 mm, LS – 4.6 mm. Topographic differences in the right mandibular canal are represented by a 64-year-old patient of the fourth study group with a terminal dentition defect, characterized by morphometric values in the projection of the missing: 1) 4.6 tooth in relation to: UE – 11.6 mm, EB – 5.7 mm, BS – 3.8 mm, LS – 4.9 mm; 2) 4.7 tooth (fig. 9) in relation to: UE – 10.0 mm, EB – 5.0 mm, BS – 4.2 mm, LS – 4.2 mm.

Conclusion. The topography of the mandibular canal, and accordingly the laying of the neurovascular bundle in it, remain a guide when drawing up a treatment plan and for choosing rehabilitation procedures for patients with tooth loss, following existing and approved protocols. The analysis of the obtained absolute values does not reveal the corresponding patterns of topographic changes in the mandibular canal, depending on bone atrophy caused by the loss of the molars, in different age categories.

Keywords: mandible, computed tomography, mandibular canal, bone atrophy.

ORCID and contributionship:
Anatolii P. Oshurko : 0000-0002-3838-2206 [A,B,D]
Ihor Yu. Oliinyk : 0000-0002-6221-8078 [A,C,E,F]
Nataliia B. Kuzniak: 0000-0002-4020-7597 [C,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
Ihor Yu. Oliinyk
Bukovinian State Medical University,
Pathological Anatomy Department
5a, Rivnens'ka Str., apt. 47, Chernivtsi 58013, Ukraine
tel: +380501943577, e-mail: olijnyk1961@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/jmbs06.05.110
УДК 616.74-001.41-009.12-003.93-092.9
Панькевич В. В.[1], Матолич У. Д.[1], Уштан С. В.[1],
Путько З. П.[2], Дмитришин Ю. Б.[2]

ОСОБЛИВОСТІ ВІДНОВЛЕННЯ М'ЯЗІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПІСЛЯТРАВМАТИЧНОЇ КОНТРАКТУРИ

[1]Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Україна
[2]Львівська обласна клінічна лікарня, Україна

Метою даної роботи стало вивчення особливостей регенерації посмугованих м'язів із післятравматичними контрактурами на тлі проведення комбінованого лікування на лабораторних щурах.

Матеріал та методи. Дослідження проводилося на 45 статевозрілих безпородних білих щурах-самцях 12 міс, масою 180-200 г. Рефлекторні післятравматичні м'язові контрактури (травматичні міозити) моделювали на задніх лівих гомілках тварин, внаслідок забою литкових м'язів (без порушення цілісності м'язової тканини) за методикою Федячкина А. Н. Щурів поділили на дві групи. До 1-ї групи увійшли 21 тварини, які не отримували лікування, рани гоїлись вторинним натягом. 2-а група – 24 щури, які отримали комбіноване лікування У залежності від ознак больової поведінки (змін поведінки, обмеження руху, підвищеної чутливості, болю) проводили оцінку інтенсивності міогенного больового синдрому (низький, помірний, високий, дуже високий) за Flecknell і Liles.

Результати. Встановлено, що використання комбінованого лікування (магнітолазеротерапії та застосування циклобензаприну гідрохлориду) призвело до нормалізації поведінкової та рухової реакцій до 28-ї доби: у 56% щурів біль не реєструвалася, у 44% інтенсивність болю була низькою. У тварин із такою ж травмою, яким не проводилося лікування, спостерігалися ознаки болю високої та помірної інтенсивності. На 28-у добу ці тварини могли спиратись на задні кінцівки під час переміщення, однак за рахунок різкого обмеження функції лівої задньої кінцівки їм не вдавалось повноцінно пересуватись.

Висновки. В результаті проведених досліджень встановлено, що найбільш виражене зниження інтенсивності болю реєструвалося на 28-у добу у 2-ій групі, де проводилося комплексне лікування: у 56% щурів болі не було, у 44% інтенсивність була низькою. Відбувалася нормалізація поведінкової та рухової реакцій. Зниження інтенсивності больового синдрому залежало від проведення комплексного лікування – перорального введення препарату з діючою речовиною циклобензаприну гідрохлориду та застосування магнітолазерної терапії.

Ключові слова: м'язи, післяін'єкційні контрактури, післятравматичні контрактури, міорелаксанти, магнітолазеротерапія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є фрагментом комплексної наукової теми кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії "Удосконалення та впровадження методів реконструктивно-відновлювальних операцій та регенеративних технологій у щелепно-лицевій ділянці", № державної реєстрації 0120U002134.

Вступ. Частота травматичних пошкоджень щелепно-лицевої ділянки, ступінь їх важкості збільшується за останній роки. Впровадження сучасних методів лікування дозволило покращити результати лікування та скоротити його терміни. Міогенні контрактури розвиваються як ускладнення після травм обличчя, пошкодження м'яких тканин, зокрема жувальних м'язів. Вирішення проблеми профілактики та реабілітації післяін'єкційних та післятравматичних контрактур жувальних м'язів залишається актуальною [1]. Крилоподібний медіальний м'яз (m. pterygoideus medialis) має багате кровопостачання. Артерії внутрішньом'язово поділяються на гілки 4-5 порядку та утворюють густу сітку внутрішньо- та міжсистемних анастомозів за типом «кінець в кінець» та «кінець у бік» [2, 3]. Така густа сітка анастомозів може бути травмована з подальшим утворенням післятравматичної або післяін'єкційної контрактур жувальних м'язів. Литковий м'яз (m. gastrocnemius) щура має таку ж саму посмуговану будову, як і крилоподібний медіальний м'яз людини, тому з метою подальшого моделювання контрактури був обраний саме цей м'яз [4].

Застосування фізіотерапевтичних методів лікування, які мають коригуючий вплив на перебіг гострої запальної реакції та процес утворення рубця, дозволяють знизити ризик розвитку контрактури жувальних м'язів, адже наявність рубця, який складається переважно із сполучної тканини, не може забезпечити повноцінної функції м'яза, як органу. Основною властивістю магнітолазерної терапії (МЛТ) є вплив на людину лазерно-магнітного випромінювання низької інтенсивності і магнітного

поля одночасно. При МЛТ проникаюча спроможність лазерного випромінювання збільшується на 20-30% [5, 6].

У відповідь на травму виникає болісний м'язовий спазм – тонічне напруження м'язів. Спазм приводить до підсилення стимуляції больових рецепторів м'язів. Отож виникає коло за механізмом самовідтворення: біль – м'язовий спазм – посилення болю – хворобливий м'язовий спазм [7]. Спазмолітики (міорелаксанти центральної дії), як відомо, використовують для полегшення м'язово-скелетного спазму, що супроводжується гострими больовими відчуттями з боку опорно-рухового апарату та як доповнення до лікувальної фізкультури та режиму обмеженої фізичної активності. Поліпшення проявляється в усуненні м'язових спазмів та пов'язаних із ними симптомів і ознак, а саме: обмеження руху, підвищеної чутливості, болю [8].

Мета дослідження – вивчення особливостей регенерації посмугованих м'язів із післятравматичними контрактурами на тлі проведення комбінованого лікування на лабораторних щурах.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводилося на 45 статевозрілих безпородних білих щурах-самцях 12 міс, масою 180-200 г.

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", ухвалений П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

У тварин на задніх лівих гомілках моделювали рефлекторні післятравматичні м'язові контрактури (травматичні міозити), які виникали внаслідок забою литкових м'язів (без порушення цілісності м'язової тканини) за методикою Федячкина А. Н. [9]. Щурів фіксували в станку в положенні на животі. На внутрішній поверхні стегна депілювали шкірні покриви без надлишкової їх травматизації. Під ефірним наркозом за допомогою хірургічного затискача Колліна стискали литковий м'яз впродовж 8 с до появи видимих ознак утворення гематоми у підшкірній жировій клітковині.

Щурів поділили на дві групи. До 1-ї групи увійшли 21 тварини, які не отримували лікування, рани гоїлись вторинним натягом. 2-а група – 24 щури, які отримали комбіноване лікування: на 2-й день після операції – загальне (пероральне) введення препарату з діючою речовиною циклобензаприну гідрохлориду (cyclobenzaprine hydrochloride) – 0,15 мг, один раз на добу із щоденними процедурами МЛТ на уражену задню кінцівку. Таблетку розчиняли у 20 мл питної води та вводили внутрішньошлунково через зонд із зазначеною дозою. У роботі використали серійний портативний діодний лазер з магнітною насадкою «Лика-терапевт» (Україна). Застосовано найбільш оптимальну для поперечно-посмугованих м'язів скануючо-лабільну методику, при частоті 10 Гц, довжині хвилі червоного випромінювання − 658 нм, потужності випромінювання − 25 мВт. Тривалість експозиції лазерним випромінюванням задньої кінцівки щура − 10 хв, кількість сеансів − 14 процедур, які виконували щоденно, у відповідно встановлений час (в обідній період) [6]. Щоденно всіх щурів оглядали, оцінювали їх загальний стан, зовнішній вигляд, харчову активність, характер та фазу перебігу процесу загоєння травми. В залежності від ознак больової поведінки (змін поведінки, додаткових ознак) проводили оцінку інтенсивності міогенного больового синдрому (низький, помірний, високий, дуже високий) за Flecknell і Liles [10]. Цей метод запропоновано авторами як засіб корекції майбутніх анальгетичних схем для конкретного виду тварин, яким проводили конкретне пошкодження – в даному випадку воно було компресійним.

Достовірність відмінностей визначали за критерієм t Стьюдента для незалежних виборок. Результати представлені у вигляді середньої арифметичної та стандартної похибки (M±m).

Результати дослідження. Встановлено, що при травматичному пошкодженні посмугованих м'язів розвивалась виражена гостра запальна реакція, яка носила типовий, неспецифічний характер. При загоєнні ран природним шляхом у всіх випадках відбувалось інтенсивне утворення сполучнотканинних рубців у травмованих литкових м'язах гомілок. Клінічно це проявлялось в утворенні стійкого обмеження рухомості кінцівки – м'язової контрактури.

Об'єктивний спосіб оцінки ступеню больового синдрому у щурів проводили шляхом спостереження за змінами їх загальної поведінкової активності – щадне поводження тварини з травмованою кінцівкою, відмова від їжі та води. Так, у тварин 1-ї групи протягом перших 3-ох діб візуально спостерігалася повна адинамія. Інтенсивність больової реакції була дуже високою або високою. Тварини часто облизували пошкоджені кінцівки, голосно пищали при дотику до ділянок ураження, при спробі взяти їх у руки і вийняти з клітки, виявляли підвищену агресивність щодо інших тварин та дослідника, апетит знижений, мало пили, спостерігався виражений післятравматичний набряк. Протягом дослідження відмічалось зниження рухової активності щурів, поступове відновлення рухових функцій задніх лівих кінцівок, однак тварини й надалі «щадили» пошкоджені кінцівки. На 28-му добу тварини могли спиратись на задні кінцівки під час

переміщення, однак за рахунок різкого обмеження функції лівої задньої кінцівки їм не вдавалось повноцінно пересуватись.

У тварин 2-ї групи на 7-му добу спостерігалось зниження рухової активності та помірна больова реакція. Відмічено відсутність проявів агресії у їх поведінці. Післятравматичний набряк був значно меншим ніж у тварин 1-ї групи. На 14-ту та 21-шу добу поступове відновлення рухової функції задніх лівих кінцівок, під час переміщення щурі спирались на пошкоджену кінцівку, тварини згорблені. На 28-у добу щурі мали повністю відновлену рухову активність.

На початку дослідження у щурів двох груп спостерігалася висока або дуже висока інтенсивність міогенного больового синдрому. Виникав сильний біль при дотику до травмованих м'язів, що супроводжувався вокалізацією. При дуже високій інтенсивності болю тварини голосно пищали чи стогнали навіть без спроб взяти їх у руки. Відмічалася підвищена агресивність або повна байдужість, тварини практично нічого не їли і мало пили. Шерсть скуйовджена, втратила блиск. Тварини майже весь час лежали, ніс сухий, повіки частково прикриті. Спостерігалося виражене зниження рухової активності. Починаючи із 7-ї доби інтенсивність болю вірогідно знижувалася. На 7-у добу у тварин 1-ї групи інтенсивність больової реакції залишалася високою або дуже високою. У більшості тварин 2-ї групи – помірною: зниження рухової активності, тварини «щадили» пошкоджену кінцівку, попискували при спробі взяти їх у руки, проявляли агресивність щодо інших тварин та експериментатора, апетит знижений. Тварини згорблені, більшу частину часу лежали.

Найменш виражені зміни больового синдрому фіксувалися у 1-й групі. На 28-у добу у 13% щурів спостерігалися ознаки болю високої інтенсивності, у 44% – ознаки помірного болю, у 22% – болю низької інтенсивності. Тільки у 21% щурів больовий синдром не реєструвався (**рис. 1**).

Найбільш виражене зниження реєструвалося на 28-у добу у 2-ій групі: у 56% щурів біль не реєструвалася, у 44% інтенсивність болю була низькою (**рис. 2**). Відбувалася нормалізація поведінкової та рухової реакцій.

Різниця у розподілі щурів двох груп за інтенсивністю міогенного больового синдрому вірогідно значуща.

Таким чином встановлено, що на тлі застосування МЛТ та циклобензаприну відбувалось гальмування розвитку гострої запальної реакції у пошкодженій м'язовій тканині задньої кінцівки тварин, пришвидшувались та оптимізувались репаративні процеси, що перешкодило надмірному, функціонально значущому розростанню сполучної тканини.

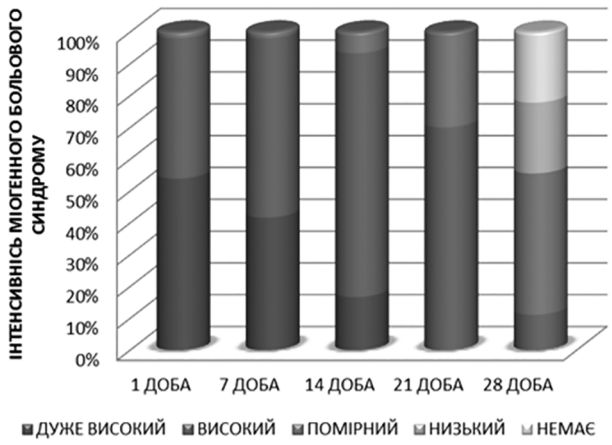


Рис. 1. Інтенсивність міогенного больового синдрому у щурів, які не отримували лікування (1-а група)

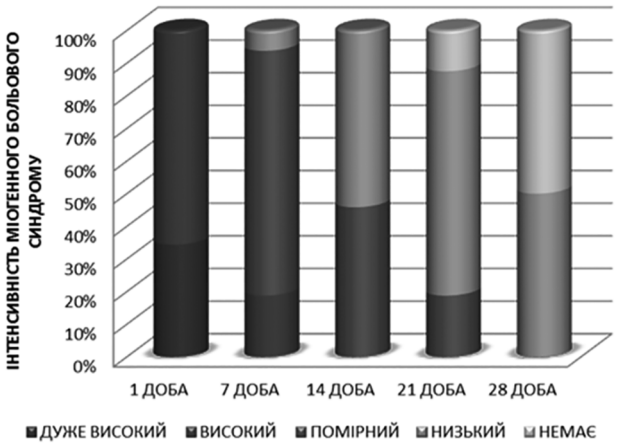


Рис. 2. Інтенсивність міогенного больового синдрому у щурів, які отримували лікування (2-а група)

Обговорення отриманих результатів. Ртайл Р. А. у своєму дослідженні вказав, як в динаміці регенераторний процес скелетних м'язів щурів після їх механічного ушкодження завершується утворенням сполучнотканинно-м'язового регенерату [11]. Обраний метод лікування перешкоджає розростанню сполучної тканини, відбувається відновлення функцій м'язових волокон. При травмі, збільшенні навантаження, тиску на тканини розвивається гіпоксичний стан – обмежена дифузія кисню в м'язовій тканині, набряк м'язових волокон та ендо- і перимізія, порушення у гемомікроциркуляторному руслі у вигляді стазу, гіперемії та мікротромбозу, деформація м'язових волокон та втрата їх посмугованості [12, 13].

Відомий позитивний вплив МЛТ на пошкодженні м'які тканин, що призводить до зменшення рівня болю, набряку та поліпшення загоєння ран [14]. В результаті проведення даного дослідження встановлено збільшення обсягу активних рухів і м'язової сили. У дослідженні Dima R. з співавторами встановлено, що лазеротерапія зменшує біль у

гострій формі за рахунок зниження рівня біохімічних маркерів та окисного стресу [15].

Проведення лікування циклобензаприном має важливу роль у визначенні питання про вплив міорелаксантів центральної дії на процеси полегшення больових відчуттів при травмах м'яких тканин. Міорелаксанти центральної дії належать до засобів першої лінії терапії гострого болю [16]. Ефект циклобензаприну проявлявся усуненням м'язових спазмів і пов'язаних із ними ознак і симптомів, а саме: болю, підвищеної чутливості й обмеження руху. Обраний для дослідження препарат із пролонгованим вивільненням, який розроблений із метою досягнення більш сприятливого фармакокінетичного профілю та можливості зручного прийому 1 раз на добу. Слід зауважити, що циклобензаприн - єдиний препарат у своїй терапевтичній підгрупі, що має таку лікарську форму [17].

Висновки

1. Отримані результати дослідження переконливо свідчать, що зниження інтенсивності больового синдрому залежало від проведення комплексного лікування - перорального введення препарату з діючою речовиною циклобензаприну гідрохлориду та застосування магнітолазерної терапії.
2. Найбільш виражене зниження інтенсивності болю реєструвалося на 28-у добу у 2-ій групі, де проводилося комплексне лікування: у 56% щурів болі не було, у 44% інтенсивність була низькою. Відбувалася нормалізація поведінкової та рухової реакцій.

Перспективи подальших досліджень. Впровадження в клінічну практику отриманих результатів лікування для розробки нових підходів до удосконалення методів профілактики та відновлювального лікування контрактур за допомогою магнітолазеротерапії та міорелаксантів центральної дії. Планується дослідити загальну кількість функціонуючих капілярів при контрактурах м'язів в експерименті з метою вибору лікування для пришвидшення відновлення структури скелетних м'язів.

References

1. Matolych UD, Ushtan SV, Nazarevych MR, Kaminskyy MV, Kaminskyy VI. Retrospektyvnyy analiz struktury travmatychnykh poshkodzhen shchelepno-lytsevoyi dilyanky u m. Lvovi v period za 2016-2018 roky [Retrospective Analysis of the Structures of Traumatic Damages in the Maxillofacial Area in Lviv in the Period from 2016 to 2018]. *UJMBS.* 2019; 4(6): 239-244. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs04.06.239
2. Dydykin SS, Somkin VA, Ibrahimov ZI. Topohrafiko-atomichna budova krylo-nyzhnoshchelepnoho prostoru i yoho rol v rozvytku postin'yektsiynykh kontraktury nyzhnoi shchelepy [Topographic and atomic structure of the pterygomandibular space and its role in the development of postinjection contracture of the mandible]. *Reports Vinnytsia National Med University*. 2006; 10(2): 325-6. [Ukrainian]
3. Zarins Uldis. *Anatomy of Facial Expression*. Anatomy Next Inc; 2014. 222 p.
4. Krivoshchapov AV. Osobennosti stroeniya kozhi i skeletnykh myshts krys v norme i pri vospalenii [Feature of structure of skin and skeletal muscles of rats in a norm and at inflammation]. *Bulletin of problems biology and medicine.* 2011; 2 (2): 152-4. [Russian]
5. Matsehora NA, Shkurenko OO, Lekan OYa, Baburina OA. Efektyvnist zastosuvannya haloaerozolnoyi ta mahnitolazernoyi terapiyi u vidnovlyuvalnomu likuvanni khvorykh na bronkhialnu astmu u spolucheni z ishemichnoyu khvoroboyu sertsya [Efficiency of the application of haloaerosol and magnitolaser therapy in the rehabilitative treatment of patients with bronchial asthma in combination]. *Actual problems of transport medicine.* 2019; 4(58): 64-72. [Ukrainian]
6. Fedorov SM. Suchasni pohlyady na mahnitolazernu i fotomahnitnuterapiyu ta yikh zastosuvannya v nevrolohichniy praktytsi [The modern concept of magnetic-laser and photomagnetic therapy and its use in neurological practice]. *Photobiology and Photomedicine*. 2016; 1(2): 38-50. [Ukrainian]
7. Tereshchenko O. Miorelaksanty u likuvanni nespetsyfichnoho bolyu u nyzhniy chastyni spyny [Muscle relaxants in the treatment of nonspecific lower back pain]. *NeuroNews: psychoneurology and neuropsychiatry.* 2017; 3(87): 46-8. [Ukrainian]
8. Oros MM. Mioryks: yedynyy v Ukraini miorelaksant prolonhovanoi diyi dlya usunennya bolisnoho m'yazovoho spazmu [Myorix: the only long-acting muscle relaxant in Ukraine to eliminate painful muscle spasm]. *Nevrolohiya, Psykhiatriya, Psykhoterapiya*. 2018; 1(44): 18. [Ukrainian]
9. Fedyachkin AN, Makarov IV, Yamshchikov NV, Tulaeva ON. Vliyanie povyshennoy sily tyazhesti na sostoyanie tkani skeletnykh myshts i mikrotsirkulyatornogo rusla v usloviyakh eksperimentalnogo ateroskleroza [Influence of increased gravity on the condition of skeletal muscle tissue and microcirculatory tract in the conditions of experimental atherosclerosis]. *Health Edu Millennium*. 2007; 3(9): 312-3. [Russian]
10. Flecknell PA, Liles JH. Evaluation of locomotor activity and food and water consumption as a method of assessing postoperative pain in rodents. *Anim Pain.* 1992; 1: 482-8.

11. Rtayl RA**.** histomorfometrychnyy analiz riznykh faz reheneratsiyi skeletnoi muskulatury shchuriv pislya nanesennya mekhanichnoi travmy [Histomorphometric Analysis of Different Phases of Skeletal Muscle Regeneration after Mechanical Injury]. *UJMBS*. 2020; 5(1): 239-244. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs05.01.079
12. Rozova KV, Bolhova TV, Tymoshenko KR, Vinnychuk YuD. Perebudova tkanyn skeletnykh m'yaziv, lehen ta sertsya shchuriv za umov hipoksiyi navantazhennya v eksperymenti [Restructuring of skeletal muscle, lung and heart tissues of rats under hypoxia training]. *Physiological J.* 2016; 62(6): 72-80. [Ukrainian]. PMID: 29762974. doi: 10.15407/fz62.06.072
13. Veresiuk TO, Selskyy PR, Televiak AT, Selskyy BP. Morfolohichni zminy u skeletnykh m'yazakh zadnikh kintsivok shchuriv pry hostriy ishemiyi –reperfuziyi, sprychyneniy nakladannyam arterialnoho turniketa, ta yiyi korektsiyi karbatsetamom [Morphological changes in skeletal muscles of the hind limbs of rats in acute ischemia-reperfusion caused by arterial tourniquet application, and its correction by carbacetam]. *Bulletin of medical and biological research*. 2020; 3: 16-23. [Ukrainian]. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.3.11318
14. Pouremadi N, Motaghi A, Safdari R, Zarean P, Rashad A, Zarean P, et al. Clinical Outcomes of Low– level Laser Therapy in Management of Advanced Implant Surgery Complications: A Comparative Clinical Study. *J Contemp Dent Pract.* 2019; 20(1): 78–82. PMID: 31058617. doi: 10.5005/jp-journals-10024-2479
15. Dima R, Tieppo Francio V, Towery C, Davani S. Review of Literature on Low-level Laser Therapy Benefits for Nonpharmacological Pain Control in Chronic Pain and Osteoarthritis. *Altern Ther Health Med*. 2018; 24(5): 8-10. PMID: 28987080
16. Zaychenko HV, Plyushch SI, Sinitsyna OS. Mistse tsentralnykh miorelaksantiv u likuvanni nespetsyfichnoho bolyu v spyni [Place of centrally acting muscle relaxants in the treatment of non-specific back pain]. *INJ.* 2018; 4(98): 63-67. [Ukrainian]. doi: 10.22141/2224-0713.4.98.2018.139427
17. Polyakova DS. Tsyklobenzapryn prolonhovanoi diyi u likuvanni bolyu u spyni ta shyi [Cyclobenzaprine prolonged action in the treatment of back and neck pain].*Ukr Med J.* 2020; 1(3): 69-71. [Ukrainian]

УДК 616.74-001.41-009.12-003.93-092.9

ОСОБЕННОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ МЫШЦ ПО УСЛОВИЯМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ КОНТРАКТУРЫ

Панькевич В. В., Матолич У. Д., Уштан С. В., Путько З. П., Дмитришин Ю. Б.

Резюме. *Целью* данной работы стало изучение особенностей регенерации полосатых мышц с посттравматическими контрактурами на фоне проведения комбинированного лечения на лабораторных крысах.

Материал и методы. Исследование проводилось на 45 половозрелых беспородных белых крысах-самцах 12 мес, массой 180-200 г. Рефлекторные посттравматические мышечные контрактуры (травматические миозиты) моделировали на задней левой голени животных, в результате забоя икроножных мышц (без нарушения целостности мышечной ткани) по методике Федячкина А. Н. Крыс разделили на две группы. В 1-ю группу вошли 21 крысы, не получавшее лечения, раны заживали вторичным натяжением. 2-я группа – 24 крысы, получившие комбинированное лечение. В зависимости от признаков болевого поведения (изменений поведения, ограничения движения, повышенной чувствительности, боли) проводили оценку интенсивности миогенного болевого синдрома (низкий, умеренный, высокий, очень высокий) по Flecknell и Liles.

Результаты. Установлено, что использование комбинированного лечения (магнитолазеротерапии и применение циклобензаприна гидрохлорида) привело к нормализации поведенческой и двигательной реакций к 28-м суткам: у 56% крыс боль не регистрировалась, у 44% интенсивность боли была низкой. У животных с такой же травмой, как и не проводилось лечение, наблюдались признаки боли высокой и умеренной интенсивности. На 28 сутки эти животные могли опираться на задние конечности во время перемещения, однако за счет резкого ограничения функции левой задней конечности им не удавалось полноценно передвигаться.

Выводы. В результате проведенных исследований установлено, что наиболее выраженное снижение интенсивности боли регистрировалось на двадцать восьмой день в второй группе, где проводилось комплексное лечение: у 56% крыс боли не было, у 44% интенсивность была низкой. Происходила нормализация поведенческой и двигательной реакций. Снижение интенсивности болевого синдрома зависело от проведения комплексного лечения - перорального введения препарата с действующим веществом циклобензаприна гидрохлорида и применения магнитолазерной терапии.

Ключевые слова: мышцы, постинъекционные контрактуры, посттравматические контрактуры, миорелаксанты, магнитолазеротерапия.

UDC 616.74-001.41-009.12-003.93-092.9

Characteristics of Muscle Recovery under Experimental Post-Traumatic Contracture

Pankevych V. V., Matolych U. D., Ushtan S. V., Putko Z. P., Dmytryshyn Yu. B.

Abstract. The frequency of traumatic injuries of the maxillofacial area and the degree of their severity, have been increasing in recent years. The introduction of modern methods of treatment made it possible to improve the results of treatment and shorten its duration. Myogenic contractures develop as a complication after facial injuries, soft tissue injuries, in particular, masticatory muscles. The gastrocnemius muscle of a rat has the same striated structure as the pterygoideus medialis muscle of a person.

The purpose of the work is to study the regeneration of striatal muscles with post-traumatic contractures on the basis of combined treatment of laboratory rats.

Materials and methods. The study was carried out on 45 sexually mature 12 months old outbred white male rats, which weighed 180-200 g. In animals, reflex post-traumatic muscle contractures (traumatic myositis) resulting from the slaughter of calf muscles (without violating the integrity of muscle tissue) were simulated on the posterior left leg. The rats were divided into two groups. Group 1 included 21 animals that did not receive treatment and whose wounds healed by secondary intention. Group 2 included 24 rats that received combined treatment: on the 2nd day after surgery – general (oral) administration of the drug with the active substance cyclobenzaprine hydrochloride – 0.15 mg, once a day with daily procedures of magnetic laser therapy on the affected hind limb.

Results and discussion. Depending on the signs of pain behavior (changes in behavior, restriction of movement, increased sensitivity, pain), the intensity of myogenic pain syndrome was assessed (low, moderate, high, very high). It was found that the use of combined treatment (magnetic laser therapy and the use of cyclobenzaprine hydrochloride) led to the normalization of behavioral and motor reactions by the 28th day: 56% of rats didn't feel any pain and 44% had a low level of pain. The animals with the same trauma, which weren't treated, showed a high and moderate level of pain. On the 28th day these animals could lean on their hind limbs while they were moving. However, they could not fully move due to a sharp restriction of their left hind limb function. The obtained results are the basis for the development of new approaches to improving the methods of prevention and rehabilitation treatment of contractures using magnetic laser therapy and central muscle relaxants.

Conclusion. It was found that the use of magnetic laser therapy and cyclobenzaprine hydrochloride inhibited the development of an acute inflammatory reaction in the damaged muscle tissue of the hind limb of animals, accelerated and optimized reparative processes, which prevented excessive, functionally significant growth of connective tissue.

Keywords: muscles, post-injection contractures, post-traumatic contractures, muscle relaxants, magnetic laser therapy.

ORCID and contributionship:

Victoria V. Pankevych : 0000-0001-9660-0382 [B,D,F]
Uliana D. Matolych : 0000-0001-7150-9267 [D,E,F]
Svetlana V. Ushtan : 0000-0002-8911-0999 [A,C,]
Zoryana P. Putko [A,B,]
Yuriy B. Dmytryshyn [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

Victoria V. Pankevych

Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial
69 Pekarska str, Lviv 79010, Ukraine

tel: +380676096227, e-mail: vipankev@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/jmbs06.05.116
УДК 616.71-001.5-006-092.9-085.277.3
Рябенко Т. В., Кореньков О. В., Ковалюк Т. М.

МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ РЕПАРАТИВНОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ В УМОВАХ ВПЛИВУ ПРОТИПУХЛИННОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ

Сумський державний університет, Медичний Інститут, Україна

Метою даної роботи стало дослідження морфологічних особливостей репаративного остеогенезу за умов впливу протипухлинної хіміотерапії.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 96 білих лабораторних щурах-самцях 7-місячного віку вагою 230±10 гр. Усім тваринам наносився дірчастий дефект діаметром 2 мм шароподібною фрезою до кістковомозкового каналу у середній третині діафіза стегнової кістки. Тварини були поділені на контрольну (n=24, без дії хіміопрепаратів) та три експериментальні групи (I, II, III, n=72), яким після нанесення травми та через кожну 21-у добу дослідження вводили внутрішньоочеревинно протипухлинні хіміопрепарати: I-й (n=24) – доксорубіцин (60мг/м²), II-й (n=24) – 5-фторурацил (600мг/м²), III-й (n=24) – метотрексат (40мг/м²). На 15-ту, 30-ту, 45-ту, 60-ту добу після травми тварин виводили з експерименту з наступним вилученням травмованих довгих трубчастих кісток.

Проводили вивчення гістологічних препаратів, забарвлених гематоксилін-еозином з наступною їх морфометрією, растрову електронну мікроскопію з методом рентгенівської енергодисперсійної спектроскопії та імуногістохімічне дослідження.

Результати. Протипухлинні хіміопрепарати викликають сповільнене формування кісткової мозолі, що проявляється збільшенням площі сполучної та ретикулофіброзної кісткової тканини в регенераті поряд з повільним формуванням пластинчастої кісткової тканини. Хіміотерапія призводить до порушень фосфорно-кальцієвого обміну як в самому регенераті, так і в материнській кістці у вигляді зниження інтенсивності мінералізації новоутвореного кісткового матриксу та сповільнення ремоделюючої активності самої материнської кістки. Лікування хіміопрепаратами супроводжується зростанням рівня експресії маркеру резорбції кісткової тканини катепсину К та зниженням експресії маркеру кісткоутворення остеопонтіну, що свідчить про затримку формування регенерату в ділянці травми та зниження темпів репаративної регенерації.

Висновок. Найбільш виражена затримка процесів ремоделювання кісткового регенерату встановлена при застосуванні доксорубіцину та метотрексату, в той час як 5-фторурацил виявив менший інгібуючий вплив на зазначені процеси.

Ключові слова: кістковий регенерат, протипухлинні хіміопрепарати, морфометрія, скануюча мікроскопія, спектральний аналіз, імуногістохімія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри морфології Медичного Інституту Сумського Державного університету «Морфофункціональні аспекти порушення гомеостазу організму», № державної реєстрації 0118U006611.

Вступ. Проблема репаративного остеогенезу у онкологічних пацієнтів має важливе значення і є маловивченою в наш час. Відомо, що розвиток раку в організмі призводить до порушень кісткового метаболізму, що проявляється остеопорозом, метастатичним ураженням кісток та виникненням патологічних переломів.

Процеси ремоделювання кісткової тканини зумовлені балансом між активністю остеокластів та остеобластів, що лежить в основі процесів нормального кісткового гомеостазу, таких як резорбція кістки та її утворення [1].

Пухлинні клітини порушують кістковий метаболізм, що призводить до вивільнення з мінералізованої кістки наступних факторів росту: трансформуючого фактору росту β (TGFβ), активіну, фактору росту фібробластів (FGF), тромбоцито-похідного фактору росту (PDGF) та інсуліноподібного фактору росту (IGF). Внаслідок їх дії відмічається посилення росту пухлинних клітин та подальше руйнування кісткової тканини. Ракові клітини стимулюють остеокластогенез такими секретуючими факторами, як PTHrP. Остеокласти експресують RANK, який зв'язується з RANKL, що продукується остеобластами. Це призводить до диференціації остеокластів та посилення процесів резорбції кісткової тканини. Остеобласти також виробляють рецептор - приманку для RANKL - OPG, який інгібує утворення та активність остеокластів, зв'язуючись з RANKL [2]. Цей циклічний зв'язок збільшує метастатичні ураження в кістці і в кінцевому підсумку призводить до численних супутніх захворювань, включаючи перелом кістки. [3]

Метастази в кістки часто зустрічаються у пацієнтів із прогресуючими злоякісними пухлинами, особливо у хворих на рак молочної, передміхурової, щитоподібної залоз, легенів, нирок та сечового

міхура [4,5]. Кістка є особливо сприятливим ґрунтом для метастазування ракових клітин завдяки тому, що вона є багатим джерелом факторів росту, факторів неоваскуляризації, цитокінів та хемокінів, які сприяють колонізації, росту та стійкому виживанню ракових клітин [6]. Повідомлялося, що у 9–29% пацієнтів, які страждають від кісткових метастазів, розвиваються патологічні переломи. Загалом, патологічні переломи найчастіше виникають у довгих кістках скелету та в хребті [7].

Переломи кісток спричиняють зниження якості життя та впливають на прогноз онкологічного захворювання через погіршення загального стану хворого та відтермінування або припинення лікування первинного захворювання [8].

Ще до початку лікування раку онкологічні хворі мають підвищений ризик прискореної втрати кісткової тканини, про що свідчить зниження мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на рак, незалежно від його типу. Втрата кісткової маси у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями відображає як наслідки самого раку, так і скелетну відповідь на терапію, яка в даний час використовується для його лікування, включаючи широкий спектр таких хіміотерапевтичних засобів, як глюкокортикоїди, інгібітори ароматази (ШІ) та стероїдні антиандрогени [9].

Протипухлинна хіміотерапія є одним із основних методів лікування раку. Оскільки вона призначається курсами, на тривалий проміжок часу, то загоєння переломів кісток у онкологічних хворих часто протікає на фоні застосування протипухлинних хіміопрепаратів [10].

Мета дослідження. Вивчення морфологічних особливостей репаративного остеогенезу за умов впливу протипухлинної хіміотерапії

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведено на 96 білих лабораторних щурах-самцях 7-місячного віку вагою 230±10 гр. Упродовж всього терміну експерименту щури знаходились в умовах віварію Медичного інституту Сумського державного університету на стандартному раціоні та питному режимі з вільним доступом до їжі та води. Тварин утримували при стандартному світловому режимі (12 годин – день, 12 годин – ніч). Експеримент проведено відповідно до вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Гельсінської декларації Генеральної асамблеї Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінки, 2000).

Усім тваринам в умовах стерильної операційної під кетаміновим наркозом (50мг/кг) наносився дірчастий дефект діаметром 2 мм шароподібною фрезою стоматологічного бору до кістково-мозкового каналу під охолодженням в ділянці середньої третини діафіза стегнової кістки. Тварини були поділені на контрольну (n=24, без дії хіміопрепаратів) і три експериментальні групи (I, II, III, n=72), яким після нанесення травми та через кожну 21-у добу дослідження вводили внутрішньоочеревинно протипухлинні хіміопрепарати, що найчастіше застосовують у протоколах протипухлинної хіміотерапії: I-й групі (n=24) – доксорубіцин (60мг/м²), II-й (n=24) – 5-фторурацил (600мг/м²), III-й(n=24) – метотрексат (40мг/м²).

На 15-ту, 30-ту, 45-ту, 60-ту добу після травми тварин контрольної та експериментальних груп виводили з експерименту шляхом декапітації під кетаміновим наркозом (100мг/кг) з наступним вилученням травмованих довгих трубчастих кісток.

Проводили дослідження гістологічних препаратів, забарвлених гематоксилін-еозином із наступною їх морфометрією, растрову електронну мікроскопію, визначення рівня макроелементів (кальцію, фосфору) методом рентгенівської енергодисперсійної спектроскопії та маркерів кісткового метаболізму за допомогою імуногістохімічного дослідження.

Статистичний аналіз отриманих цифрових показників проводили за допомогою статистичної комп'ютерної програми MX Excel XP з використанням t-тесту Ст`юдента. Відмінності вважали значущими за p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. При проведенні гістологічного дослідження у тварин експериментальних груп на 15-ту добу експерименту в ділянці дефекту, у порівнянні з контролем, відмічається збільшення площі сполучної та зменшення ретикулофіброзної тканин. Так, площа останньої у I групі на 15,42% нижче показників контролю (p=0,006), у II-на 5,63% (p=0,33), у III-на 8,29% (p=0,04) (**рис. 1**). Ретикулофіброзна тканина представлена дрібнопетлистими кістковими трабекулами. Новоутворені трабекули забарвлені нерівномірно та менш інтенсивно, порівняно з материнською кісткою, що вказує на початок оссифікації.

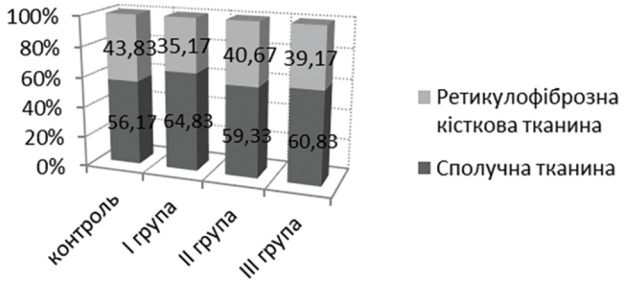


Рис. 1 – Розподіл тканини у кістковому регенераті на 15-ту добу експерименту у контрольній та I, II III експериментальних групах

Міжтрабекулярний простір заповнений сполучною тканиною та кістковим мозком. У материнській кістці поряд зі збереженими клітинами розташовуються поодинокі порожні остеоцитарні лакуни. Краї материнської кістки мають ознаки резорбції. Межа між краями дефекту та регенератом чітко візуалізована.

На сканограмах в ділянці дефекту візуалізуються витончені новоутворені кісткові трабекули з гомогенними масами поміж них. Відмічається зростання площі міжбалочних просторів та відсутність тісних контактів між регенератом та материнською кісткою.

При проведенні зондового мікроаналізу встановлено, що в ділянці новоутвореного регенерату рівень Са та Р був нижчий за показники контролю у І групі на 52,17% (p<0,005) та 34,88% (p<0,005) відповідно, у ІІ групі – на 17,24% (p<0,005) та 3,48% (p= 0,15), у ІІІ групі – на 36,04% (p<0,005) та 21,16% (p<0,005) (**рис. 2**). На поверхні материнської кістки відмічається зниження вмісту Са та Р у порівнянні з контролем у І групі на 14,79 % (p<0,005) та 24,52% (p<0,005) відповідно, у ІІ групі – на 18,52% (p<0,005) та 22,60% (p<0,005), у ІІІ групі – на 22,24% (p<0,005) та 13,64% (p<0,005). На межі регенерату та материнської кістки рівень даних макроелементів також є нижчим за показники контролю, що пов'язано з активацією процесів реорганізації в ділянці новоутвореного кісткового регенерату та використанням ендогенного Са для його оссифікації. Таким чином, отримані дані мікроаналізу в усіх експериментальних групах свідчать про зниження інтенсивності мінералізації як в регенераті, так і в материнській кістці у відповідь на травму.

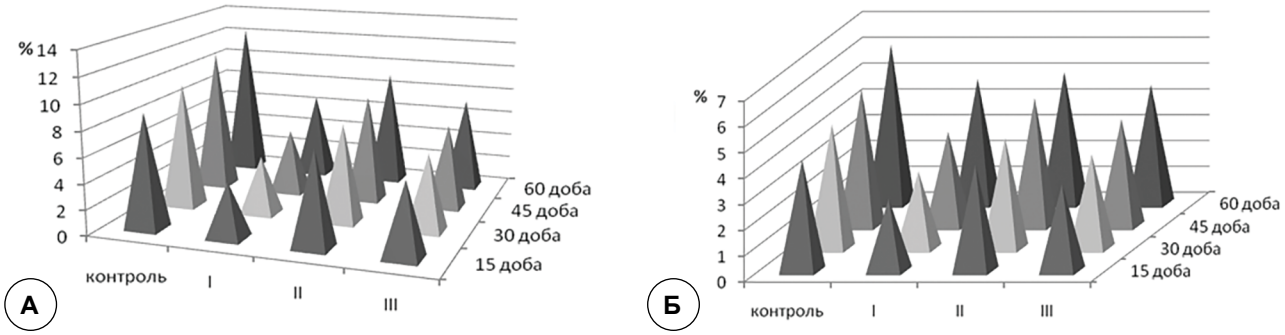


Рис. 2 – Динаміка змін показників рівня кальцію (А) та фосфору (Б) у кістковому регенераті у контрольній та експериментальних групах (І, ІІ, ІІІ) протягом експерименту

Дослідження маркера кісткової резорбції катепсину К в ділянці регенерату у тварин контрольної групи свідчить про помірну проліферативну активність клітин (+++) імунопозитивних остеокластів в межах 31,00±1,26%, що виражена в міжтрабекулярному просторі та ретикулофіброзній стромі. Інтенсивність забарвлення цитоплазми висока (+++). Клітини в ділянці материнської кістки експресують катепсин К лише в поодиноких клітинах (5%), що вказує на низьку проліферативну активність у цій ділянці. Інтенсивність забарвлення цитоплазми клітин є помірною (++) (**рис. 3**).

У тварин експериментальних груп на 15-ту добу експерименту експресія катепсину К виражена наступним чином: у І групі маркер виявлявся у 33,17±1,94% клітин, у ІІ-32,67±1,63% клітин, у ІІІ- 33,83±1,47% клітин, що на 7,00% (p=0,04), 5,38% (p=0,07) та 9,13% (p=0,005) вище, ніж у контролі. Інтенсивність забарвлення цитоплазми висока (+++). Це свідчить про високу проліферативну активність остеогенних клітин та активацію процесів резорбції в ділянці регенерату при дії протипухлинних хіміопрепаратів (**рис. 3**). При цьому, відмічається слабо виражена активність

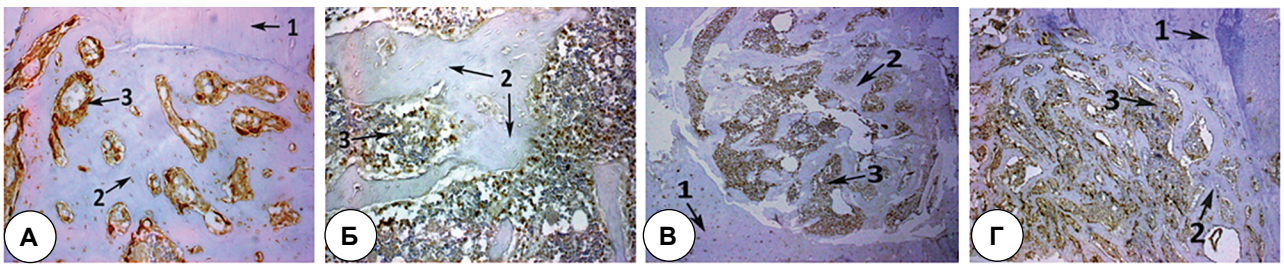


Рис. 3. Експресія катепсіну К у кістковому регенераті на 15-ту добу експерименту:
А – у контролі, Б – при дії доксорубіцину: В – 5-фторурацилу, Г – метотрексату

Примітки: 1 – материнська кістка, 2 – кісткові балки, 3 – сполучна тканина.

маркера кісткоутворення остеопонтіну у тварин експериментальних груп в ділянці регенерату у порівнянні з контролем (18,17±1,47%) і вона становить у I групі 14,17±1,17%, у II групі-15,83±1,17%, у III-14,83±1,17% (**рис. 4**), що на 22,01% (p=0,0003), 12,87% (p=0,01) та 18,38% (p=0,001) нижче показників контрольної групи. Інтенсивність забарвлення цитоплазми імунопозитивних клітин є низькою.

На 30-ту добу експерименту у регенераті тварин експериментальних груп, у порівнянні з контролем, відмічається збільшення площі сполучної та зменшення площі новоутвореної ретикулофіброзної тканин. Так, у I групі ретикулофіброзна тканина займає у дефекті 19,50±3,99%, у II групі-20,17±3,19%, у III-25,67±4,13% (**рис. 4**), що на 32,36% (p=0,002), на 30,04% (p=0,75) та на 10,96%, (p=0,21) нижче показників контролю. Вона представлена дрібнопетлистою сіткою витончених, хаотично розташованих трабекул. У міжтрабекулярних просторах збережені ділянки сполучної тканини, кровоносні судини та кістковий мозок. Навколо кровоносних судин, переважно на периферії регенерату, місцями спостерігається формування структур, подібних до остенів. Це свідчить про початок перебудови ретикулофіброзної кісткової тканини у пластинчасту, але темпи ремоделювання в регенераті сповільнені. Так, відмічається зменшення частки пластинчастої тканини у I групі 49,66% (p=0,0004), у II групі-26,25% (p=0,01), у III-38,30% (p=0,003) у порівнянні з контролем (**рис. 4**). Зберігається вільний простір між регенератом та материнською кісткою на відміну від контрольної групи, де відмічається формування ліній склеювання між зазначеними структурами травмованої кістки.

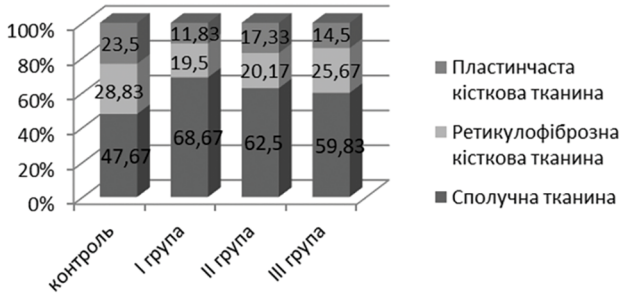


Рис. 4 – Розподіл тканини у кістковому регенераті на 30-ту добу експерименту у контрольній та I, II III експериментальних групах

На електронограмах на 30-ту добу експерименту наявні зміни, що відповідають описаній гістологічній картині (**рис. 5**). У контрольній групі тварин більша частина ділянки дефекту заповнена сформованими кістковими балками. У центрі новоутвореного регенерату залишається сполучна тканина, в якій відмічається початок впорядкування колагенових волокон з послідуючою їх трансформацією в остеоїдні балки. У експериментальних груп тварин процеси ремоделювання кісткового регенерату сповільнені, що проявляється утворенням дрібнопетлястих кісткових трабекул, розташованих хаотично. У товщі новоутворених кісткових лакун розташовані поодинокі остеогенні клітини. По краям дефекту відмічається поява пластинчастої кісткової тканини, площа якої є значно меншою показників контрольної групи.

Зондовий мікроаналіз поверхні регенерату показав поступове зростання рівня Ca та P, але вони є меншими, ніж у контрольній групі. Так, показники Ca та P у I групі були нижчими на 53,90% (p<0,005) та 37,91% (p<0,005) відповідно за дані контролю, у II – на 21,78% (p<0,005) та 10,62% (p<0,005), у III – на 39,31% (p<0,005) та 23,96% (p<0,005). Зберігається тенденція до подальшого зниження рівня Ca в материнській кістці у порівнянні з попереднім терміном експерименту: I група – на 3,06% (p<0,005), II – на 3,86% (p<0,005), III – на 3,87% (p<0,005), а також P: I група – на 4,26% (p<0,005), II – на 5,05% (p<0,005), III – на 3,73% (p<0,005). Це свідчить про зниження ремоделюючої активності материнської кістки як компенсаторної реакції у відповідь на травму при дії протипухлинних хіміопрепаратів.

На 30-ту добу експерименту у контрольній групі тварин в ділянці регенерату експресія катепсину К виявлена у 28,50±1,87% остеогенних клітин, що на 8,06% (p=0,02) менше, ніж у попередній термін

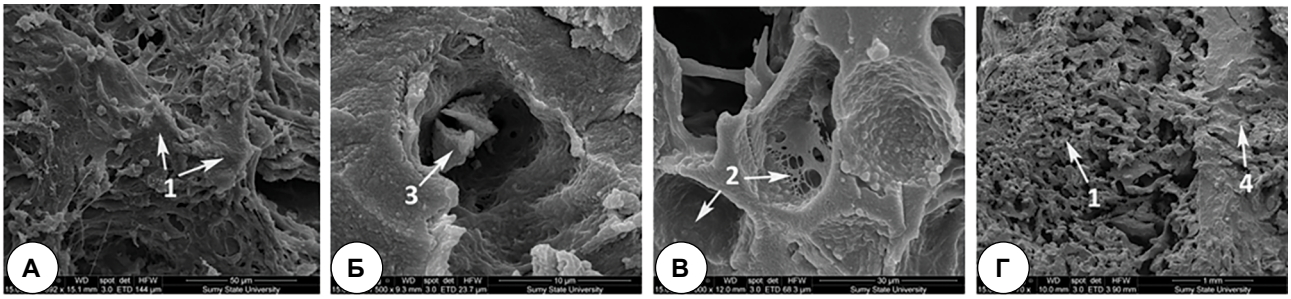


Рис. 5 – Сканограми кісткового регенерату на 30-ту добу експерименту у контрольній (А) та експериментальних (В-I група, С-II група, Д-III група) групах тварин

Примітки: 1-кісткові балки ретикулофіброзної кісткової тканини, 2-кісткова лакуна, 3-остеобласт у кістковій лакуні, 4-материнська кістка.

експерименту. Інтенсивність забарвлення цитоплазми помірна (++). Отримані дані вказують на зниження інтенсивності процесів резорбції в кістковому регенераті. Підвищена експресія катепсину К виражена переважно на периферії регенерату та в ділянках материнської кістки, що прилягають до нього. Однак, при дії протипухлинних хіміопрепаратів в регенераті відмічається, навпаки, зростання рівня експресії катепсину К. Так, на 30-ту добу експерименту експресія катепсину К у І групі становила 31,17±1,47%, у ІІ - 30,67±1,37%, у ІІІ - 31,67±1,75%, що на 9,37% (p=0,02), 7,61% (p=0,04) та 11,12% (p=0,01) вище показників контролю. Інтенсивність забарвлення цитоплазми остеоцитів залишається високою (+++).

На 30-ту добу дослідження у контрольній групі відмічається збільшення експресії остеопонтіну в межах 20,83±1,17% у порівнянні з попереднім терміном експерименту. Інтенсивність забарвлення цитоплазми низька (+). За нашими даними, це свідчить про початок мінералізації новоутвореного кісткового матриксу в ділянці дефекту. Проте, в усіх експериментальних групах лише окремі кісткові клітини, розташовані переважно на периферії регенерату, виявляють імунореактивність. При цьому рівень експресії остеопонтіну в ділянці регенерату становить у І групі 17,33±1,21%, у ІІ групі- 18,50±1,05%, у ІІІ-17,50±1,05%, що на 16,80% (p<0,005), 11,19% (p<0,005) та 15,98% (p<0,005) нижче показників контрольної групи. Інтенсивність забарвлення їх цитоплазми є низькою. Отримані рівні експресії катепсину К та остеопонтіну вказують на активацію процесів резорбції та зниження кісткоутворення в регенераті, що призводить до порушення процесів ремоделювання та низької мінералізації новоутвореного органічного матриксу.

На 45-ту добу експерименту у тварин контрольної групи в ділянці регенерату відзначається подальше збільшення площі кісткової тканини в межах 67,00±4,50%. Новоутворена кісткова тканина представлена переважно пластинчастим типом (48,50±3,39%). Проте, у тварин експериментальних груп відмічається затримка формування регенерату, що проявляється порушенням тканинних співвідношень у зоні дефекту. Так, у І групі площа новоутвореної кісткової тканини становить 47,50±3,63%, у ІІ групі - 61,50±4,56%, у ІІІ - 45,33±4,01%, що на 29,10% (p=0,05), 8,21% (p=0,64) та 32,34% (p= = 0,03) нижче показників контролю (**рис. 6**). При цьому регенерат представлений переважно

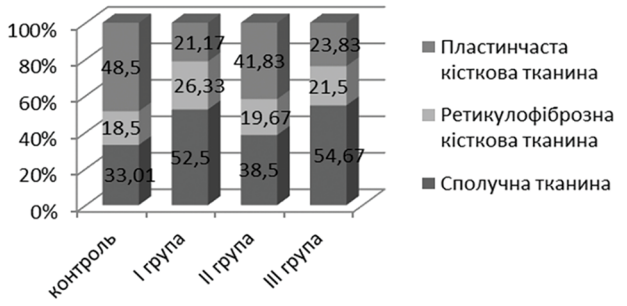


Рис. 6 – Розподіл тканини у кістковому регенераті на 45-ту добу експерименту у контрольній та І, ІІ ІІІ експериментальних групах

дрібнопетлистими трабекулами з неоднорідно забарвленим матриксом. Більшість трабекул тонкі, зі щілинами та тріщинами, розташовані в хаотичному порядку, без відповідності лініям навантаження. Відмічається затримка формування пластинчастої тканини, яка розташована переважно на периферії регенерату і представлена остеонами різного ступеня зрілості. На межі регенерату та материнської кістки місцями відмічається поява ліній з'єднань між ними, але їх формування є менш вираженим, ніж у контрольній групі (**рис. 7**).

На 45-ту дому експерименту у тварин контрольної групи на сканограмах подальше ремоделювання кісткового матриксу супроводжується активними процесами мінералізації новоутвореного органічного матриксу, про що свідчить зростання рівнів Са та Р (11,2±0,21% та 5,3±0,18%) в ділянці дефекту на 13,47% (p<0,005) та 10,42% (p<0,005) більше, ніж у попередній термін експерименту. Відсутній вільний простір між материнською кісткою та регенератом за рахунок утворення між ними лінії склеювання.

Аналіз сканограм експериментальних груп тварин після триразового введення відповідних протипухлинних хіміопрепаратів (після нанесення травми, на 21-у та 42-у добу експерименту) показав затримку формування пластинчастої кісткової тканини у регенераті та низьку інтенсивність мінералізацію органічного матриксу (**рис. 8**). Про це свідчить зниження рівня Са та Р в ділянці дефекту у порівнянні з контролем: І група – на 54,02% (p<0,005) та 31,13% (p<0,005), ІІ – на 24,11%

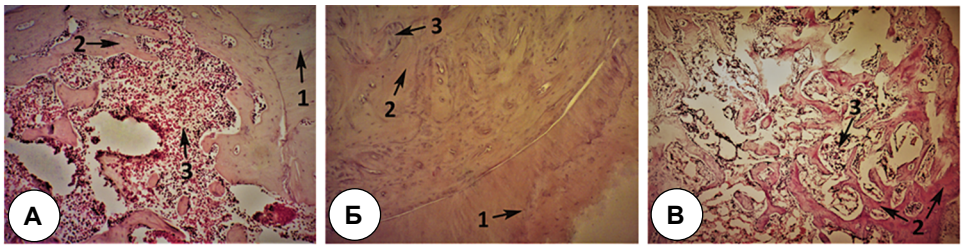


Рис. 7 – Кістковий регенерат на 45-ту добу експерименту при дії: А-доксорубіцину, Б-5-фторурацилу, В-метотрексату. Зб. х100

Примітки: 1 – материнська кістка, 2 – кісткові балки, 3 – сполучна тканина.

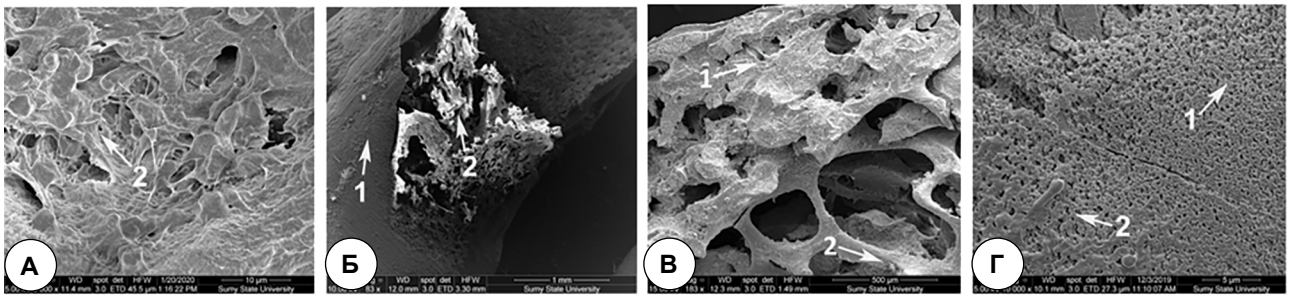


Рис. 8 – Сканограми кісткового регенерату на 45-ту добу експерименту у контрольній (А) та I (Б), II (В), III (Г) експериментальних групах

Примітки: 1 - материнська кістка, 2 - кістковий регенерат.

(p<0,005) та 6,60% (p<0,005), III – на 40,63% (p<0,005) та 21,87% (p<0,005). Незначне зниження рівня даних макроелементів відмічається в прилягаючих до кісткового дефекту ділянках та в материнській кістці, як у порівнянні з попереднім терміном, так і з контролем.

На 45-ту добу експерименту у контрольній групі встановлено подальше зниження експресії катепсину К. Він виявляється у 25,17±1,47% імунопозитивних клітин, що на 18,81% (p<0,005) менше, ніж на початку дослідження. Інтенсивність забарвлення цитоплазми клітин оцінюється як низька (+). При цьому показник експресії остеопонтину виявляється у 24,00±1,41% клітин, що на 13,21% (p=0,002) більше за попередній термін експерименту. Інтенсивність забарвлення цитоплазми помірна. Отримані дані зниження активності експресії катепсину К та, навпаки, зростання експресії остеопонтіну вказують на переваження процесів формування кісткової тканини в ділянці дефекту над процесами резорбції та зростання інтенсивності процесів мінералізації в регенераті.

У тварин експериментальних груп на 45-ту добу експерименту маркер катепсину К виявляється в I групі у 29,50±1,87% клітин, у II групі-у 28,50±1,05%, у III-29,83±1,47%, що на 17,20% (p=0,0012), 13,23% (p=0,0011) та 18,50% (p=0,0002) вище показників контролю. Інтенсивність забарвлення цитоплазми остеоцитів помірна (++). При цьому, відмічається незначне збільшення показника експресії остеопонтіну, який у I групі виявляється у 19,17±1,47% клітин, у II групі- 21,67±1,21%, у III-19,33±1,63%, що на 14,81% (p= 0,003), 13,74% (p= 0,002) та 12,93% (p= 0,019) більше, ніж на 30-ту добу після перелому та на 20,13% (p=0,0001), 13,87% (p=0,0001) та 19,46% (p=0,0003) менше, ніж у контрольній групі (**рис. 9**). Імунопозитивні клітини зосереджені переважно по краям кісткового дефекту. Інтенсивність забарвлення цитоплазми їх залишається низькою. Таким чином, у тварин експериментальних груп відмічається затримка формування кісткової мозолі та зниження її мінералізації.

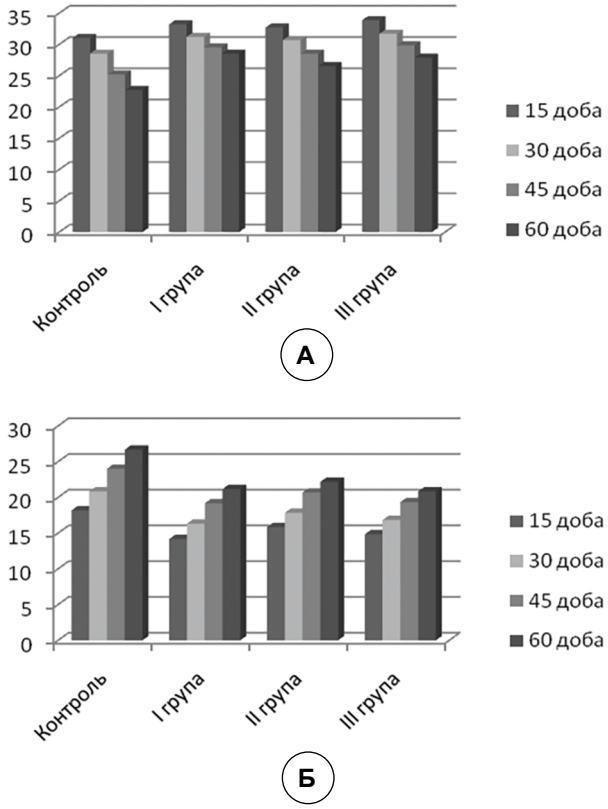


Рис. 9 - Динаміка змін рівня експресії катепсину К (А) та остеопонтіну (Б) у контрольній та експериментальних (I, II, III) групах тварин протягом експерименту

60-та доба експерименту у тварин контрольної групи характеризується формуванням повноцінного кісткового регенерату, представленим кістковою тканиною площею 92,5±4,53%. Вона на 81,33±4,17% складається з пластинчастої кісткової тканини з остеонами різного ступеня зрілості та 11,17±4,17% ретикулофіброзної кісткової тканин. У експериментальних груп тварин в ділянці дефекту відмічається збільшення площі сполучної та ретикулофіброзної кісткової тканин поряд з повільним формуванням пластинчастої кісткової тканини, розташованої переважно на периферії дефекту. Так, у I групі новоутворена кісткова тканина займає 71,50±4,52% площі регенерату, у

II групі - 87,00±4,89%, у III - 78,33±3,54%, що на 22,70% (p=0,34), 5,94% (p=0,84) та на 15,31% (p=0,57) менше показників контрольної групи. При цьому, пластинчаста тканина становить у I групі 41,00±3,46% площі дефекту, у II групі - 72,33±4,63%, у III-59,50±3,27%, що на 49,59% (p<0,0001), 11,07% (p=0,008) та 26,84% (p<0,0001) нижче показників контролю. Між регенератом та материнською кісткою місцями помітний вільний простір з невеликою кількістю ділянок з'єднань між ними (**рис. 10**).

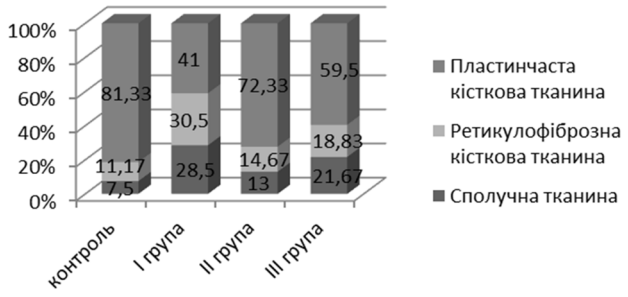


Рис. 10 – Розподіл тканини у кістковому регенераті на 60-ту добу експерименту у контрольній та I, II III експериментальних групах

Отримані результати експерименту співпадають з висновками робіт Quach J.M. et al. (2015), які дослідили, що протипухлинна хіміотерапія призводить до втрати кісткової маси, зумовленої нездатністю остеобластів утворювати достатню кількість кісткової тканини, щоб компенсувати посилену остеокластичну резорбцію кістки [11]. Зокрема, Rana T. et. al. (2013) в експерименті на мишах встановили, що лікування доксорубіцином збільшує циркулюючі рівні трансформуючого фактору росту бета (TGFβ), який сприяє остеолітичному пошкодженню кісток [12]. Також Pountos I. et al. (2017) дослідили, що метотрексат у високих дозах, які призначають для лікування онкологічних захворювань, сповільнює загоєння перелому кісток шляхом пригнічення проліферації фібробластів та індукції їх апоптозу. Він також знижує вироблення колагену і одночасно збільшує рівні матричних металопротеїназ, що беруть участь у розщепленні позаклітинного матриксу. Проте, застосування низьких доз метотрексату при лікуванні ревматологічних та шкірних захворювань не має інгібуючого впливу на процеси репаративної регенерації [13].

На електронограмах на 60-ту добу експерименту у контрольній групі кістковий дефект представлений пластинчастою кістковою тканиною, яка щільно з'єднана з материнською кісткою. Рівень Ca та P в новоутвореному регенераті складає 12,37±0,21% та 6,15±0,19%, що на 10,45% (p<0,005) та на 16,04% (p<0,005) більше за попередній термін експерименту та на 37,59% (p<0,005) та 43,02% (p<0,005) більше, ніж на 15-ту добу дослідження. Це говорить про інтенсивну мінералізацію в кістковій мозолі. Відмічається подальше зростання рівня Ca в материнській кістці на 3,73% (p<0,005) та на її межі з регенератом на 2,89% (p<0,005), а також, в меншій мірі, P- відповідно на 1,59% (p=0,09) та 1,99% (p=0,14), що свідчить про виражену ремоделюючу активність в ділянках материнської кістки, що прилягають до дефекту.

Растрова електронна мікроскопія зразків експериментальних груп показала уповільнене формування пластинчастої тканини в регенераті, наявність ділянок витончених новоутворених кісткових балок, розривів між ними, зростання площі міжбалочних просторів та відсутність тісних контактів між регенератом та материнською кісткою. Це вказує на затримку утворення кісткової мозолі в ділянці дефекту при дії хіміопрепаратів. Спостерігається зростання вмісту мінеральних речовин на 60 добу з моменту травми, проте показники їх є нижчими, ніж у контролі. Так, у ділянці дефекту відмічається зниження Ca та P у I групі на 45,68% (p<0,005) та 21,46% (p<0,005) у порівнянні з контролем, у II – на 26,03% (p<0,005) та 17,07% (p<0,005), у III – на 40,66% (p<0,005) та 25,20% (p<0,005). У материнській кістці та ділянках, прилягаючих до регенерату, на відміну від попередніх термінів, відмічається поступове зростання рівня даних макроелементів у межах 1-2% (p<0,005), але їх рівень є нижчим, ніж в контролі. Так, показники Ca та P в материнській кістці є нижчими за показники контролю на у I групі на 15,60% (p<0,005) та 18,58% (p<0,005), у II – на 20,45% (p<0,005) та 17,33% (p<0,005), у III – на 22,24% (p<0,005) та 14,59% (p<0,005). Отримані результати співпадають з даними досліджень Robin F. et al. (2021), в яких зазначено, що хіміотерапія метотрексатом негативно впливає на кістковий метаболізм, призводить до зменшення кількості остеобластів, остеоцитів та хондроцитів у ростовій пластинці та збільшення кількості та активності остеобластів, що супроводжується зниженням мінеральної щільності кісткової тканини [14].

На 60-ту добу експерименту у тварин контрольної групи експресія катепсину K спостерігається у 22,67±1,63% клітин кісткового регенерату, що на 9,93% менше (p=0,02), ніж у попередній термін експерименту та на 26,84% менше (p<0,005), ніж на 15 добу після перелому. Інтенсивність забарвлення цитоплазми клітин оцінюється як низька (+). Це свідчить про активацію процесів проліферації в новоутвореному регенераті (**рис. 11**). Поряд з цим, відмічається подальше зростання експресії остеопонтіну у регенераті на рівні 26,67±1,21% клітин, що на 11,12% (p=0,006) більше за попередній термін експерименту та на 46,78% (p<0,005) більше, ніж на початку експерименту. Отримані дані є підтвердженням подальшої активної мінералізації органічного матриксу у кістковій мозолі (**рис. 12**).

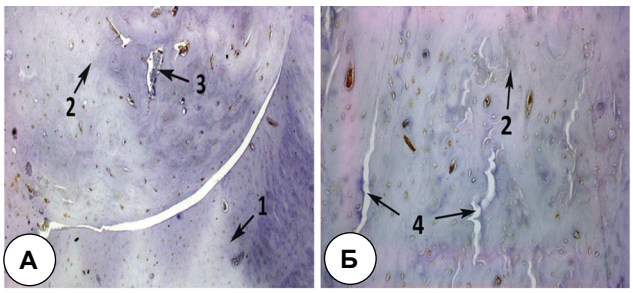


Рис. 11 – Експресія катепсіну К у кістковому регенераті на 60-ту добу експерименту при застосуванні: А-5-фторурацилу (II група), Б-метотрексату (III група). Зб. х100

Примітки: 1 – материнська кістка, 2 – кістковий регенерат, 3 – сполучна тканина, 4 – мікротріщини

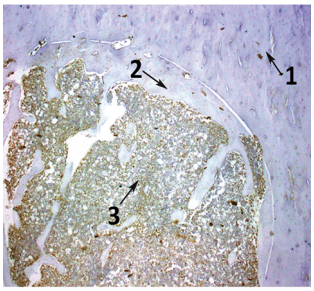


Рис. 12 – Експресія остеопонтіну в кістковому регенераті на 60-ту добу експерименту при застосуванні доксорубіцину (I група). Зб. х100

Примітки: 1 – материнська кістка, 2 – кістковий регенерат, 3 – сполучна тканина

У тварин експериментальних груп на 60-ту добу експерименту експресія катепсину К у I групі становить 28,50±1,87% імунопозитивних клітин, у II групі-26,67±1,63%, у III-27,83±1,17%. Інтенсивність забарвлення цитоплазми помірна (++). Відмічається зниження активності цього маркеру у порівнянні з попереднім терміном дослідження в усіх експериментальних групах, але його рівень експресії є вищим, ніж у контролі на 25,72% (p<0,005), 17,64% (p<0,005) та 22,76% (p<0,005) відповідно, що говорить про посилену резорбцію кісткової тканини в ділянці регенерату при дії хіміопрепаратів. Це відповідає даним Raghu Nadhanan R. et al. (2012), який дослідив, що лікування 5-фторурацилом спричиняє експресію цитокіну фактору некрозу пухлин-альфа (TNFα), який активує рецептор маркера остеокластів ядерний фактор NF-κB і стимулює тим самим остеокластогенез, що призводить до посиленої втрати кісткової тканини при проведенні хміотерапії [15].

Поряд із цим, встановлено зростання рівня експресії остеопонтіну. Так, експресія остеопонтіну у I групі становить 21,17±1,47%, у II групі- 22,17±1,47%, у III-20,83±1,17%. Проте це відповідно на 20,62% (p<0,005), 18,87% (p<0,005) та 21,89% (p<0,005) нижче даних контрольної групи. Інтенсивність забарвлення цитоплазми імуноактивних клітин визначається як помірна. Отримані дані співпадають з результатами досліджень Fan C., Georgiou K.R. (2017), в яких встановлено, що хіміотерапія доксорубіцином спричиняє зменшення утворення кісткової маси внаслідок пригнічення проліферації, диференціювання та мінералізації остеобластів і стимулює опосередковану остеокластами резорбцію кісткової тканини [16].

Висновки. Застосування протипухлинних хіміопрепаратів викликає затримку формування кісткової мозолі, що проявляється у вигляді зниження темпів диференціювання тканин в ділянці дефекту. Про це свідчить збільшення площі сполучної та ретикулофіброзної кісткової тканини в регенераті поряд із повільним формуванням пластинчастої кісткової тканини. Зміни в мікроархітектурі у ділянці дефекту характеризуються хаотичним розташуванням витончених новоутворених кісткових трабекул, наявністю тріщин та розривів між ними, а також вільного простору між материнською кісткою та регенератом, низькими темпами утворення ліній склеювання між ними.

Проведення протипухлинної хіміотерапії призводить до порушень фосфорно-кальцієвого обміну як у самому регенераті, так і в материнській кістці. Це проявляється зниженням інтенсивності мінералізації новоутвореного кісткового матриксу та сповільнення ремоделюючої активності материнської кістки.

Протипухлинні хіміопрепарати викликають зростання рівня експресії маркеру резорбції кісткової тканини катепсину К та зниження експресії маркеру кісткоутворення остеопонтіну, що спричиняє затримку формування регенерату в ділянці травми та знижує темпи репаративної регенерації.

Найбільш виражена затримка процесів ремоделювання кісткового регенерату відзначена у випадках застосування доксорубіцину та метотрексату, в той час як 5-фторурацил виявив менший інгібуючий вплив на зазначені процеси.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується вивчити залежність змін тривкісних властивостей кісток від порушень мінерального обміну при застосуванні різних груп протипухлинних хіміопрепаратів.

References

1. Whitburn J, Edwards CM. Metabolism in the Tumour-Bone Microenvironment. *Curr Osteoporos Rep*. 2021; 2021: 1-6. PMID: 34319488. doi: 10.1007/s11914-021-00695-7

2. Tsuzuki S, Park SH, Eber MR, Peters CM, Shiozawa Y. Skeletal complications in cancer patients with bone metastases. *Int J Urol*. 2016; 23(10): 825-832. PMID: 27488133. PMCID: PMC5718365. doi: 10.1111/iju.13170
3. Fornetti J, Welm AL, Stewart SA. Understanding the Bone in Cancer Metastasis. *J Bone Miner Res*. 2018; 33(12): 2099-2113. PMID: 30476357. doi:10.1002/jbmr.3618
4. Willeumier JJ, van der Linden YM, van de Sande MAJ, Dijkstra PDS. Treatment of pathological fractures of the long bones. EFORT Open Rev. 2016; 1(5): 136–145. PMID: 28461940. PMCID: PMC5367617. doi: 10.1302/2058-5241.1.000008
5. Kimura T. Multidisciplinary Approach for Bone Metastasis: A Review. *Cancers (Basel)*. 2018; 10(6): 156. PMID: 29795015. PMCID: PMC6025143. doi: 10.3390/cancers10060156
6. Shupp AB, Kolb AD, Mukhopadhyay D, Bussard KM. Cancer metastases to bone: concepts, mechanisms, and interactions with bone osteoblasts. *Cancers (Basel).* 2018; 10(6): 182. PMID: 29867053. PMCID: PMC6025347. doi: 10.3390/cancers10060182
7. Rachner TD, Hofbauer LC, Göbel A. Bone Metabolism. In: *Cancer. Central Nervous System Metastases.* Springer, Cham; 2020. p. 503-511. doi: 10.1007/978-3-030-42958-4_36
8. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*. 2007; 110(8): 1860-1867. doi: 10.1002/cncr.22991
9. Bedatsova L, Drake MT. The skeletal impact of cancer therapies. *Br J Clin Pharmacol*. 2019; 85(6): 1161-1168. PMID: 30723928. PMCID: PMC6533456. doi: 10.1111/bcp.13866
10. Rosen H.N. Drugs that affect bone metabolism. 2016. Available from: https://www.uptodate.com/contents/drugs-that-affect-bone-metabolism
11. Quach JM, Askmyr M, Jovic T, Baker EK, Walsh NC, Harrison SJ, et al. Myelosuppressive therapies significantly increase pro-inflammatory cytokines and directly cause bone loss. *J Bone Miner Res*. 2015; 30(5): 886-897. PMID: 25418357. doi: 10.1002/jbmr.2415
12. Rana T, Chakrabarti A, Freeman M, Biswas S. Doxorubicin-Mediated Bone Loss in Breast Cancer Bone Metastases Is Driven by an Interplay between Oxidative Stress and Induction of TGFβ. *PLoS ONE*. 2013; 8(10): 78043. PMID: 24205081. PMCID: PMC3813496. doi: 10.1371/journal.pone.0078043
13. Pountos I, Giannoudis PV. Effect of methotrexate on bone and wound healing. *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 16(5): 535–545. PMID: 28332422. doi: 10.1080/14740338.2017.1310839
14. Robin F, Cadiou S, Albert JD, Bart G, Coiffier G, Guggenbuhl P. Methotrexate osteopathy: five cases and systematic literature review. *Osteoporos Int*. 2021; 32: 225–232. PMID: 33128074. doi: 10.1007/s00198-020-05664-x
15. Raghu Nadhanan R, Abimosleh SM, Su YW, Howarth GS, Xian CJ. Dietary emu oil supplementation suppresses 5-fluorouracil chemotherapy-induced inflammation, osteoclast formation, and bone loss. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012; 302(11): 1440-9. PMID: 22436700. doi: 10.1152/ajpendo.00587.2011
16. Fan C, Georgiou KR, Morris HA, McKinnon RA, Keefe DMK, Howe PR, et al. Combination breast cancer chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide damages bone and bone marrow in a female rat model. *Breast Cancer Res Treat*. 2017; 165: 41–51. PMID: 28550626. doi: 10.1007/s10549-017-4308-3

УДК 616.71-001.5-006-092.9-085.277.3

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Рябенко Т. В., Кореньков А. В., Ковалюк Т. М.

Резюме. *Цель* - изучение морфологических особенностей репаративного остеогенеза под влиянием противоопухолевой химиотерапии.

Материал и методы. Исследование выполнено на 96 белых лабораторных крысах-самцах в возрасте 7 месяцев массой 230±10 г. Всем животным наносился дырчастый дефект шаровидной фрезой диаметром 2 мм до костномозгового канала в средней трети диафиза бедренной кости. Животные были разделены на контрольную (n = 24, без химиотерапии) и три экспериментальные группы (I, II, III, n=72), которым после травмы и каждые 21-й день эксперимента вводили внутрибрюшинно соответствующие химиопрепараты: I-й группе (n=24) - доксорубицин (60 мг/м²), II-й (n=24) - 5-фторурацил (600 мг / м²), III-й (n=24) - метотрексат (40 мг/м²). На 15-е, 30-е, 45-е, 60-е сутки после травмы животных выводили из эксперимента с последующим извлечением травмированных длинных трубчатых костей.

Проведено изучение гистологических препаратов, окрашенных гематоксилин-эозином, их морфометрия, сканирующая электронная микроскопия с методом рентгеновской энергодисперсионной спектроскопии, иммуногистохимические исследования.

Результаты. Противоопухолевые химиопрепараты вызывают замедленное образование костной мозоли, что проявляется увеличением площади соединительной и ретикулофиброзной костной ткани

в регенерате, а также замедленным образованием пластинчатой костной ткани. Химиотерапия приводит к нарушению фосфорно-кальциевого обмена как в регенерате, так и в материнской кости в виде снижения интенсивности минерализации новообразованного костного матрикса и замедления ремоделирующей активности материнской кости. Противоопухолевые химиопрепараты вызывают увеличение экспрессии маркера резорбции костной ткани катепсина К и снижение экспрессии маркера костеобразования остеопонтина, что свидетельствует о задержке формирования регенерата в области повреждения кости и снижении активности процессов репаративной регенерации.

Выводы. Наиболее выраженное снижение интенсивности процессов ремоделирования костного регенерата было установлено при применении доксорубицина и метотрексата, тогда как 5-фторурацил оказывал менее угнетающее действие на заживление перелома.

Ключевые слова: костный регенерат, противоопухолевые химиопрепараты, морфометрия, сканирующая микроскопия, спектральный анализ, иммуногистохимия.

UDC 616.71-001.5-006-092.9-085.277.3

Morphological Aspects of Reparative Bone Tissue Regeneration under the Influence of Antitumor Chemotherapy

Riabenko T. V., Korenkov O. V., Kovaliuk T. M.

Abstract. The occurrence of fractures in the development of cancer in the body is due to changes in bone metabolism in the form of osteoporosis and metastatic bone damage. Their appearance leads to the postponement or cessation of treatment of cancer, which affects the life expectancy of such patients and the chances of recovery. Antitumor chemotherapy, as one of the main methods of cancer treatment, is prescribed for long-term courses and affects the healing of fractures. However, according to the literature, the effect of antitumor chemotherapeutics on reparative regeneration is poorly understood today.

The purpose of the work is to study the morphological features of reparative osteogenesis under the influence of antitumor chemotherapy.

Materials and methods. The study was performed on 96 white laboratory male rats 7 months of age weighing 230±10 g. All animals had a perforated defect with a diameter of 2 mm spherical cutter to the bone marrow canal in the middle third of the femoral shaft. Animals were divided into control (n = 24, without chemotherapy) and three experimental groups (I, II, III, n = 72), which after injury and every 21 days of the study were administered intraperitoneal anticancer chemotherapeutics: I (n = 24) – doxorubicin (60 mg / m²), II (n = 24) – 5-fluorouracil (600 mg / m²), III (n = 24) – methotrexate (40 mg / m²). On the 15^{th}, 30^{th}, 45^{th}, 60^{th} days after injury, the animals were removed from the experiment, followed by removal of the injured long tubular bones.

Histological preparations stained with hematoxylin-eosin, followed by their morphometry, scanning electron microscopy with the method of X-ray energy dispersion spectroscopy, immunohistochemical examination were performed.

Results and discussion. Antitumor chemotherapeutics causes delayed callus formation, which is manifested by an increase in the area of connective and reticulofibrous bone tissue in the regenerate, along with the slow formation of lamellar bone tissue. Chemotherapy leads to disorders of phosphorus-calcium metabolism both in the regenerate and in the maternal bone in the form of reducing the intensity of mineralization of the newly formed bone matrix and slowing down the remodeling activity of the maternal bone. Chemotherapy is accompanied by an increase in the expression of the bone resorption marker cathepsin K and a decrease in the expression of the osteopontin bone marker, which indicates a delay in the formation of regenerate in the area of injury and a decrease in the rate of reparative regeneration.

Conclusion. The most pronounced delay in the processes of remodeling of bone regenerate was found with the use of doxorubicin and methotrexate, while 5-fluorouracil showed less inhibitory effect on these processes.

Keywords: bone regenerate, antitumor chemotherapeutics, morphometry, scanning microscopy, spectral analysis, immunohistochemistry.

ORCID and contributionship:

TetianaV. Riabenko :0000-0003-2740-389X [A,B,D,E]
Oleksii V. Korenkov : 0000-0002-1314-5642 [C]
Tetiana M. Kovaliuk : 0000-0002-7072-128X [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
TetianaV. Riabenko
Sumy State University, Medical Institute,
Human Anatomy Department
31, Sanatorna St., Sumy 40018, Ukraine
tel: +380669362214, e-mail: t.riabenko@med.sumdu.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/jmbs06.05.127
УДК 616.381-002
Степанчук А. П., Федорченко І. Л., Тарасенко Я. А., Тихонова О. О., Филенко Б. М.

ГІСТОСТРУКТУРА ВЕЛИКОГО ЧЕПЦЯ ЛЮДИНИ В НОРМІ І ПЕРИТОНІТІ

Полтавський державний медичний університет, Україна

Метою даного дослідження було вивчення гістологічної будови великого чепця в людей у другому зрілому і похилому віці в нормі і перитоніті.

Матеріал та методи дослідження. Матеріалом дослідження слугували гістологічні препарати 40 великих чепців померлих людей (20 чоловічої і 20 жіночої статті) другого зрілого і похилого віку без патології в черевній порожнині та 10 великих чепців померлих людей від перитоніту.

Результати дослідження показали, що гістологічна структура тканини великого чепця у жінок і чоловіків даних вікових періодів має спільні ознаки будови. На гістологічних зрізах забарвлених гематоксиліном і еозином виявлено, що в нормі ззовні великий чепець покритий суцільним шаром мезотеліоцитів, які розташовувались на базальній пластинці, глибше містилися «молочні плями», білі адипоцити, які утворювали окремі жирові часточки розмежовані волокнами сполучної тканини, лімфатичні вузлики і мікросудини. «Молочні плями» не мають капсули на відміну від лімфатичних вузликів, містять лімфоцити і макрофаги, які виходять із їх фенестрованих посткапілярних венул і мігрують у черевну порожнину через «стигмати». Активні і неактивні «молочні плями» присутні у великому чепці в нормі у дорослих людей. «Молочні плями» мали овальну, неправильну і кулясту форми та неоднакову величину. Дослідження морфології великого чепця є актуальним на теперішній час, оскільки він є активним учасником в процесі резорбції перитонеальної рідини та захищає черевну порожнину, утворюючи обмежувальний вал навколо внутрішньочеревного вогнища під час патологічних процесів.

Висновки. При перитоніті спостерігались порушення суцільного мезотеліального покриву великого чепця внаслідок порушення цілісності мезотеліальних клітин, окремі ділянки їх адгезії та десквамації. В жирових часточках великого чепця були виявлені ділянки із запальною інфільтрацією, повнокрів'ям артеріальних і венозних мікросудин та збільшення активних «молочних плям» з великим вмістом лімфоцитів.

Ключові слова: великий чепець, «стигмати», «молочна пляма», макрофаги, лімфоцити.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини «Морфофункціональне вивчення внутрішніх органів людини та лабораторних тварин в різних аспектах експериментальної медицини», № державної реєстрації 012U108258.

Вступ. На теперішній час великий чепець людини має велике клінічне хірургічне значення як унікальний дистанційний трансплантат і залишається недостатньо вивченим органом. Існують істотні розбіжності його точної морфології щодо наявності в його структурі лімфатичних вузликів, топографії «молочних плям». Дискусійним є питання чи відноситься великий чепець людини до периферійних органів імунної системи [1, 2, 3, 4, 5]. Тому із вивченням теоретичних аспектів структурної організації великого чепця як імунокомпентентного органа тісно пов'язано і вирішення практичної задачі – пошук і виділення із нього факторів, які регулюють імунні реакції в організмі [6]. У всьому світі немає єдиної думки про те, чи потрібно виконувати оментоектомію у пацієнтів, які перенесли гастроектомію з приводу рака шлунка, оваріоектомію з приводу рака яєчника [3, 7].

Мета дослідження. Дослідити гістологічну будову великого чепця людей у другому зрілому і похилому віці в нормі і перитоніті. Виявити відмінності гістологічної будови «молочних плям» великого чепця в людей у другому зрілому і похилому віці в нормі та при перитоніті.

Матеріал і методи дослідження. Матеріалом дослідження слугували 40 великих чепців померлих людей (20 чоловічої і 20 жіночої статті) другого зрілого і похилого віку без патології в черевній порожнині та 10 великих чепців померлих людей від перитоніту взятих відповідно договору про співробітництво з патологоанатомічним відділенням КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Мальцева ПОР» і Полтавським обласним патологоанатомічним бюром. Клаптики з великих чепців фіксували 10% розчином нейтрального формаліну. Парафінові блоки виготовляли за традиційною методикою з подальшим виготовленням зрізів, які були забарвлені гематоксиліном і еозином. Гістологічні препарати вивчалися за допомогою світлового мікроскопу «MICROmed» XS-3320

у прохідному світлі з використанням збільшення ×40, ×100, ×400 з фотографуванням мікропрепаратів на фотокамері Ningero Sheng Heng Optics and Electronics Co.

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 та їх обговорення. Проведене дослідження гістологічних препаратів клаптиків великого чепця чоловіків і жінок другого зрілого і похилого віку в нормі дозволило виявити ряд загальних закономірностей в мікроскопічній будові великого чепця, а саме: ззовні великий чепець покритий суцільним шаром мезотеліоцитів, що розташовувались на базальній мембрані, під якою виявлялись «молочні плями», білі адипоцити, які формували окремі жирові часточки розмежовані волокнами сполучної тканини і мікросудин (**рис. 1А**). В даному дослідженні «молочні плями» були овальної, неправильної і кулястої форми та неоднакової величини, що співпадає з даними літератури [5, 8, 9, 10, 11]. Інші варіації форми «молочних плям» такі як навколоваскулярну колову, клостридіальну описує автор Liu J. та ін. [12]. Є дані, що величина «молочних плям» коливається від 349 до 756 мкм, а щільність їх в чепці з віком зменшується від 40-50 на см^2 у новонароджених до менш 10 на см^2 у людей віком 70 років [13]**.** За даним дослідженням «молочна пляма» містила колагенові волокна, лімфоцити, білі адипоцити, поодинокі макрофаги, плазмоцити і мікросудини. При цьому адипоцити займали більшу частину «молочної плями» (**рис. 1Б**). Довкола «молочної плями» сполучна тканина відсутня, тобто вона не покрита капсулою, що і відрізняє її від лімфатичного вузлика чепця (**рис. 1А**). За дослідженнями Havrlentova L. та ін. [8] середня кількість імунних клітин знайдених в одній «молочній плямі» дорівнювала 58 із них Т-лімфоцити складали 21,1%, В-лімфоцити – 18,7% , макрофаги – 46,9% та інші імунні клітини – 13,3%. Спостерігали поверхневе (під мезотеліоцитами) і глибоке (між жировими часточками) розташування «молочних плям» в тканинні великого чепця, що співпадає з даними Nicola Di P. та ін [14]. На тотальних препаратах великого чепця з ін'єкційованими лімфатичними судинами, забарвлених після фіксації гематоксилін-еозином Борисов А. В. [10] виявив в товщі «молочних плям» лімфатичні капіляри. В крупних «молочних плямах» їх було 3-4, а в менших за розміром плямах 1-2. Поперечник лімфатичних капілярів коливався від 15 до 40 μ. В крупних «молочних плямах» були виявлені розширення лімфатичних капілярів – лакуни, які досягали в поперечнику 150μ і більше. Лімфатичні капіляри «молочних плям» розташовувались як в центральних, так і в периферійних їх відділах. Лімфатичні капіляри виходячи з «молочної плями» вливалися у вивідні лімфатичні судини. Останні супроводжували бічні і кінцеві гілки чепцевих артерій і приток вен. Кровоносні капіляри «молочної плями» по-різному обплітають лімфатичні, прилягаючи на деяких ділянках до стінки останніх.

Березовська С.Е. [6] на основі мікроскопічного дослідження великого чепця в людей зрілого віку в

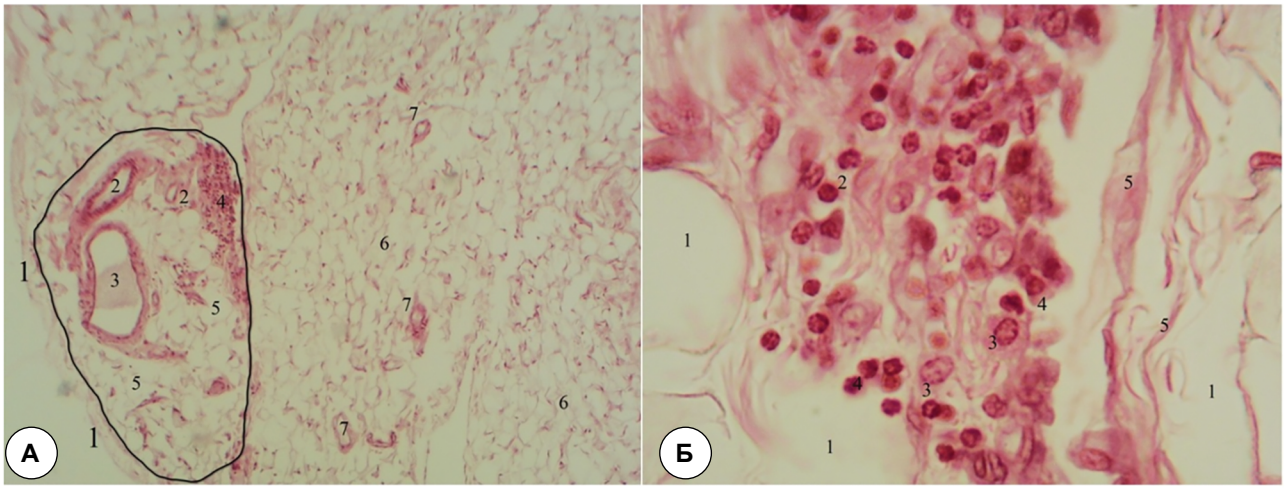


Рис. 1 – Гістологічний препарат великого чепця жінки зрілого віку в нормі (А**)** і клітин «молочної плями» (Б). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. ×40 (А), ×400(Б).

А: 1 – мезотеліоцити; 2 – артеріола; 3 – венула; 4 – імуннокомпетентні клітини «молочної плями» овальної форми, що обведена чорним контуром; 5 – адипоцити; 6 – адипоцити жирових часточок великого чепця; 7 – мікросудини жирової часточки.

Б: 1 – адипоцити; 2 – лімфоцити; 3 – макрофаги; 4 – плазмоцити; 5 – сполучні волокна «молочної плями»

нормі вказує, що в товщі «молочної плями» відсутні лімфокапіляри і зберігаються статеві відмінності в їх щільності розташування і розмірі. Вікова інволюція виражається заміною лімфоїдної тканини жировою тканиною.

Макуріна О. М. [15] досліджувала імунні структури («молочні плями») великого чепця людей другого зрілого і похилого віку в нормі і вказує на те, що з віком контури їх стають менш чіткими і розмитими в порівнянні з «молочними плямами» у юнацькому і першому зрілому віці. Серед клітинного складу «молочної плями» переважають середні і малі лімфоцити. Вони розташовуються групами, які складаються із 2-3 клітин в безпосередній близькості від стінки венозних відділів капілярів і посткапілярних венул. У чоловіків у другому зрілому віці діаметр «молочних плям» коливався від 216 мкм до 544 мкм, а їх щільність – від 0 до 14 на 1 см^2 великого чепця. В чоловіків похилого віку діаметр становив від 200 до 522 мкм, а щільність – від 0 до 8 вузликів на 1 см^2 великого чепця. Відповідно в жінок у другому зрілому віці діаметр «молочних плям» великого чепця коливався від 360 до 620 мкм, а їх щільність – від 8 до 23 на 1 см^2; в похилому віці їх діаметр – від 325 до 576 мкм, а щільність – від 0 до 10 на 1 см^2.

Було виявлено, що в людей зрілого віку кількість сполучної тканини і адипоцитів у товщі чепця і «молочних плямах» менш виражена в порівнянні з людьми похилого віку. На гістологічних препаратах чепців артеріоли і венули верифікувалися між адипоцитами в окремих жирових часточках і в сполучній тканині, яка розмежовувала жирові часточки. Стінки мікросудин були товщі на препаратах великого чепця у людей похилого віку (**рис. 1**). Є дані [16] про те, що щільність мікросудин у товщі «молочної плями» в чотири рази більша чим в жировій тканині великого чепця. Модулі мікроциркуляторного русла складаються із артеріол, прекапілярів, капілярів, посткапілярних венул і венул [15]. Артеріальні капіляри «молочної плями» різко звивисті і виглядають на гістологічних препаратах як капілярні клубочки. В стінці посткапілярних венул і венул між ендотеліальними клітинами наявні фенестри, які пристосовані до трансміграції імунних клітин із «молочної плями» [7].

Michailova K.та ін. [18] при досліджені ультратонких зрізів «молочних плям» за допомогою скануючої і просвітлюючої електроної мікроскопії виявили, що вони мали шорстку поверхню з гребнями, обгорненими глибокими борознами. Борозни були різної форми, глибини і ширини. Мезотеліальний покрив був зазвичай надмірно тонким. Виявлені невеликі групи або окремі фагоцитоподібні мезотеліальні клітин, які мали численні війки і рясні вторинні лізосоми. Простори між двома сусідніми мезотеліальними клітинами («стигмати») і їх прямий зв'язок з нижче розташованим ендотелієм лімфатичних судин. У більшості випадках мезотеліальна базальна пластинка в «молочних плямах» відсутня. Караганов Я.Л. та ін. [19] підтверджує наявність «стигмат» і вказує, що через них із посткапілярних венул з фенестрованим ендотелієм мігрують імунокомпетентні клітини. Мезотеліальна базальна пластинка в «молочних плямах» має перервний характер будови. Завдяки такому устрою в літературних джерелах «молочні плями» розглядаються в якості своєрідних донаторів рідини, білка і клітинних елементів, які надходять в перитонеальну порожнину за наявності трансмезотеліальних «стигмат». Ці структурні ділянки декомплексації мезотелія очеревини над «молочною плямою» великого чепця спеціалізовані на реалізацію гемато-перитонеально-лімфатичних транспортних взаємодій [12, 13, 19].

Окрім вище названих мікросудин були виявленні в товщі тканини чепця лімфатичні судини, що узгоджується з даними інших авторів [18, 20]. Yonemura Y. та ін.[20] вказує, що субмезотеліальні лімфатичні судини розташовувалися на відстані від 1 до 200 мкм від поверхні очеревини під її мезотеліальною пластинкою, представленою колагеновими волокнами між якими є отвори. Michailova K.та ін. [18] дослідила, що лімфатичні судини «цистерноподібного» типу розташовувалися в безпосередній близькості до мезотелію, паралельно перитонеальній поверхні великого чепця, мали надмірно плоский просвіт і широкий діаметр. Лімфатичні ендотеліальні клітини були тонкі, елетронопрозорими і не мали базальної пластинки.

Крім того, встановлена наявність лімфатичних вузликів, які розташовувалися у товщі жирової тканини чепця і ззовні були покриті сполучнотканинною капсулою, містили пазухи і мікросудини (**рис. 2А**). Клітинний компонент лімфатичних вузликів представлений лімфоцитами (**рис. 2Б**). Стосовно лімфатичних вузликів дані літературних джерел розбігаються. Згідно одних даних [2, 3] вони наявні і відносяться до лімфоїдної тканини, а згідно інших даних [4, 5] вони відсутні в великому чепці людини.

На теперішній час лише декілька дослідників виявили, що в товщі «молочних плям» великого чепця людини наявні симпатичні нервові волокна [8, 21]. Стимуляція симпатичних волокон великого чепця може привести до послаблення перитонеальної імунної відповіді, що може бути корисним при перитонеальному сепсисі [21].

При проведені досліджень гістологічних препаратів клаптиків великого чепця при перитоніті виявили зміну його структури. При цьому верифікували фіброзну трансформацію жирової тканини,

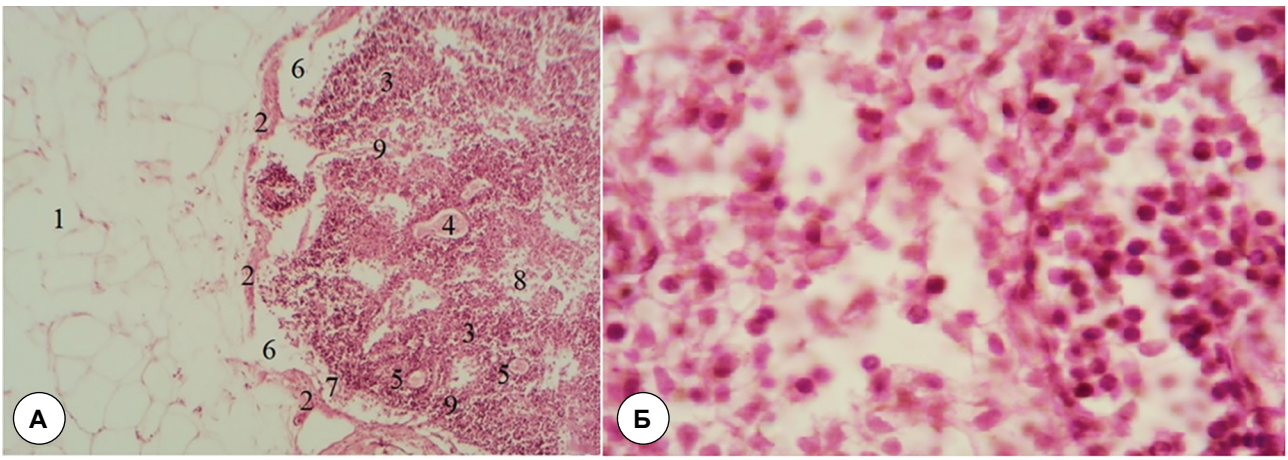


Рис. 2 – Гістологічний препарат великого чепця чоловіка похилого віку в нормі (А) і склад клітин лімфатичного вузлика (Б). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. ×40 (А), ×400 (Б).

А: 1 – адипоцити жирової часточки великого чепця; 2 – капсула лімфатичного вузлика; 3 – лімфоцити; 4 – венула; 5 – артеріола; 6 – крайова пазуха лімфатичного вузлика; 7 – ретикулярні клітини в крайовій пазусі; 8 – ретикулярні клітини мозкової пазухи; 9 – трабекули лімфатичного вузлика.

Б: лімфоцити

ділянки місцевого порушення кровопостачання з вираженим повнокрів'ям як артеріальних, так і венозних мікросудин великого чепця та потовщенням їх стінок з нерівними контурами (**рис. 3Б**). Можливо це призведе до значного підвищенням проникності стінок судин чепця та порушення обмінних процесів у його тканині з формуванням переважно периваскулярного набряку. І, як наслідок, може призвести до стиснення судин венозної системи чепця і уповільненню кровотоку у них. Спостерігалась вогнищева адгезія мезотеліоцитів очеревини і ділянки з порушенням їх цілісності та десквамації. В активних «молочних плямах» зменшувалась кількість адипоцитів і візуалізувалась велика кількість лімфоцитів, які повністю займали площу «молочної плями» (**рис. 3А**). Це вказує на активну імунну участь «молочної плями» великого чепця при запальному процесі у черевній порожнині. Заслуговує уваги той факт, що на одному зрізі (1,5×0,3 см) із клаптика великого чепця при перитоніті виявили три активні «молочні плями». Тому, автори погоджуються із даними досліджень інших авторів [6, 7, 15], які встановили трансформацію неактивних «молочних плям» у активні при наявності патологічного процесу в черевній порожнині.

Таким чином, базуючись на вивченні даних літературних джерел та власних спостереженнях можна сформувати наступні **висновки**:

Великий чепець у людей другого зрілого і похилого віку покритий ззовні мезотеліоцитами і складається з жирової та сполучної тканини, кровоносних і лімфатичних мікросудин та скопичення лімфоїдної тканини, яка являє собою лімфатичні вузлики і «молочні плями». У людей похилого віку

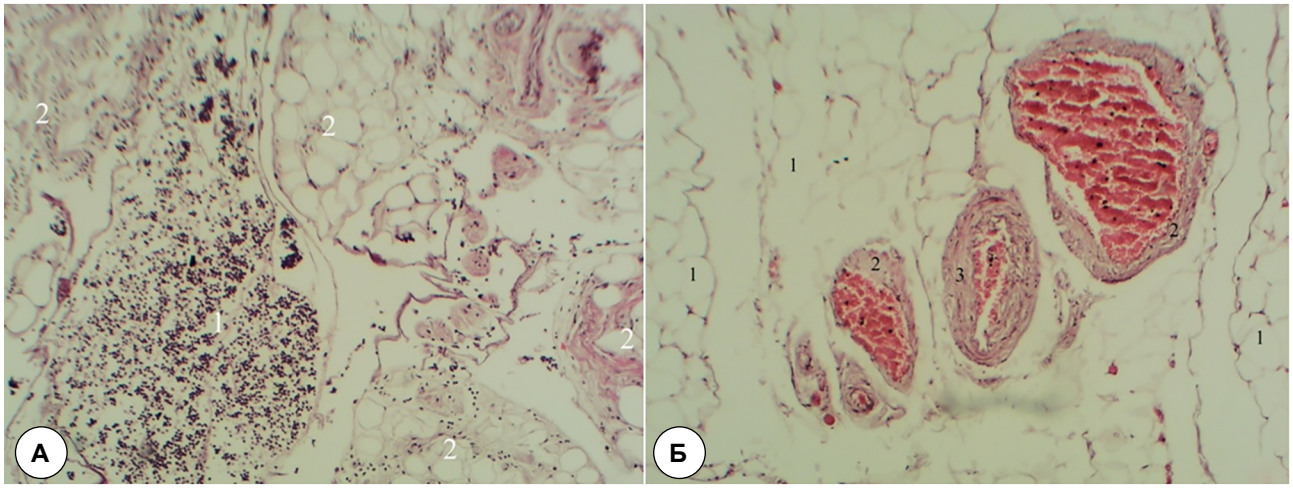


Рис. 3 – Гістологічний препарат тканини великого чепця жінки другого зрілого віку при перитоніті (А) і його мікросудин (Б). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. ×40.

А: 1 – активна «молочна пляма» неправильної форми; 2 – жирові часточки із запальною інфільтрацією.

Б: 1 – жирові часточки; 2 – венули; 3 – артеріоли

кількість сполучної тканини і адипоцитів у товщі чепця і «молочної плями» більше виражена в порівняні з людьми другого зрілого віку.

«Молочні плями» – це мікроскопічні утвори великого чепця, які забезпечують динаміку перебігу запального процесу в черевній порожнині через наявність в своєму складі лімфоцитів і макрофагів, які виходять із їх фенестрованих посткапілярних венул і мігрують у черевну порожнину через «стигмати». Активні і неактивні «молочні плями» присутні у великому чепці в нормі у дорослих людей. «Молочні плями» не мають капсули.

При перитоніті в жирових часточках великого чепця наявні ділянки із запальною інфільтрацією, повнокрів'я артеріальних і венозних мікросудин та збільшення активних «молочних плямах» з великим вмістом лімфоцитів.

Перспективи подальших досліджень. Дослідити на електрономікроскопічному рівні взаємозв'язок субмезотеліально розташованих лімфатичних судин великого чепця з ділянками очеревини які містять «стигмати» при перитоніті.

References

1. Mebius RE. Lymphoid organs for peritoneal cavity immune response: milky spots. *Immunity.* 2009 May;30(5): 670-2. PMID: 19464991. doi: 10.1016/j.immuni.2009.04.005
2. Zlatnyk EYu, Nepomnyashchaya EM, Zhenylo OE , Nykytyna VP, EV, Verenykyna EV, Nykytyn YS. Ymmunnye struktury bolshogo salnyka y ykh rol v metastazyrovanyy zlokachestvennykh opukholey [The immune structures of the greater omentum and their role in the metastasis of malignant tumors]. *Kazanskyy medytsynskyy zhurnal* 2019;100(6):935-43. [Russian]. doi: 10.17816/KMJ2019-935
3. Jongerius EJ, Boerma D, Seldenrijk KA, Meijer SL, Scheepers JJ, Smedts F, et al. Role of omentectomy as part of radical surgery for gastric cancer. *Br J Surg.* 2016 Oct;103(11):1497-503. PMID: 27550526. doi: 10.1002/bjs.10149
4. Guseynov TS, Guseynova ST, Suleymanova RG, Ataeva DA, Khalylov MA. Osobennosty anatomyy bolshogo salnyka [Features of the anatomy of the greater omentum]. *Vestnyk novykh medytsynskykh tekhnologyy*. 2018 Dec; (6):16-8. [Russian]. doi: 10.24411/2075-4094- 2018-16276
5. Schurink B, Cleypool CGJ, Bleys RLAW. A rapid and simple method for visualizing milky spots in large fixed tissue samples of the human greater omentum. *Biotech Histochem*. 2019 Aug;94(6):429-34. PMID: 30896309. doi: 10.1080/10520295.2019.1583375
6. Berezovskaya SE. *Strukturnaya organyzatsyya bolshogo salnyka kak ymmunokompetentnogo organa* [Structural organization of the greater omentum as an immunocompetent organ]. Abstr. PhDr. (Med.). Yaroslavl;1990. 21 s. [Russian]
7. Khalykova LV. Bolshoy salnyk u bolnykh rakom yaychnykov [Greater omentum in ovarian cancer patients]. *Kreatyvnaya khyrurgyya y onkologyya.* 2013;(4):80-83. [Russian]
8. Havrlentova L, Faistova H, Mazur M, Ziak D, Polak S. Comparative analysis of human omental milky spots between the patients with colon cancer and the control group. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118(10):580-84. PMID: 29198123. doi: 10.4149/BLL_2017_111
9. Havrlentová L, Faistová H, Mazur M, Humeňanská A, Polák Š. Omentum majus a mliečne škvrny ako významná súčasť imunitného systému [Omentum majus and milky spots as an important part of the immune system]. *Rozhl Chir*. 2017;96(9):383-86. [Czech]
10. Borysov AV. Lymfatycheskye kapylyary y sosudy mlechnykh pyaten bolshogo salnyka cheloveka [Lymphatic capillaries and vessels of the milky spots of the greater omentum of a person]. *Arkhyv anatomyy, gstologyy y embryologyy*. 1963;XLIV(3):115-21. [Russian]
11. Stepanchuk AP. Morfologyya zhyrovoy tkany cheloveka [Human adipose tissue morphology]. *Aktualni problemy suchasnoyi medytsyny. Visnyk Ukrayinskoyi medychnoyi stomatologichnoyi akademiyi*. 2020;2(70):171-5. doi: 10.31718/2077-1096.20.2.171
12. Liu JY, Yuan JP, Geng XF, Qu AP, Li Y. Morphological study and comprehensive cellular constituents of milky spots in the human omentum. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Oct 1;8(10):12877-84.
13. Liu J, Geng X, Li Y. Milky spots: omental functional units and hotbeds for peritoneal cancer metastasis. *Tumour biology+.* 2016 Jan; 37(5):5715-26. PMID: 26831659. PMCID: PMC4875158. doi: 10.1007/s13277-016-4887-3
14. Di Paolo N, Sacchi G, Garosi G, Sansoni E, Bargagli L, Ponzo P, et al. Omental milky spots and peritoneal dialysis - review and personal experience. *Perit Dial Int.* 2005 Jan-Feb;25(1):48-57. PMID: 15770926. doi: 10.1177/089686080502500111
15. Makuryna ON. Sosudystye konstruktsyy y ymmunnye struktury bolshogo salnyka cheloveka [Vascular structures and immune structures of the human greater omentum]. *Vestnyk SamGU*. 2001;22(4):199-208. [Russian]
16. Litbarg NO, Gudehithlu KP, Sethupathi P, Arruda JA, Dunea G, Singh AK. Activated omentum becomes rich in factors that promote healing and tissue regeneration. *Cell Tissue Res.* 2007 Jun;328(3):487-97. PMID: 17468892. doi: 10.1007/s00441-006-0356-4

17. Krishnan V, Tallapragada S, Schaar B, Kamat K, Chanana AM, Zhang Y, et al. Omental macrophages secrete chemokine ligands that promote ovarian cancer colonization of the omentum via CCR1. *Commun Biol.* 2020 Sep 22;3(1):524. PMID: 32963283. PMCID: PMC7508838. doi: 10.1038/s42003-020-01246-z
18. Michailova K, Usunoff K. The milky spots of the peritoneum and pleura:structure, development and pathology. *Biomed Rev*. 2004;15:47-66. doi: 10.14748/bmr.v15.102
19. Karaganov YaL, Myronov VA, Guchev SA. O fyzyologycheskom znachenyy mekhanyzmakh obrazovanyya "stomat" v mezotelyy bryushyny [On the physiological significance of the mechanisms of "stomat" formation in the peritoneal mesothelium]. *Arkhyv anatomyy, gystologyy y embryologyy.* 1981;LXXX (4):85-92. [Russian]
20. Yonemura Y, Canbay E, Liu Y, Elnemr A, Endo Y, Miura M, et al. Trans-Lymphatic Metastasis in Peritoneal Dissemination. *J Gastroint Dig Syst*. 2013; 2013: S12. doi: 10.4172/2161-069X.S12-007
21. Cleypool CGJ, Schurink B, van der Horst DEM, Bleys RLAW. Sympathetic nerve tissue in milky spots of the human greater omentum. *J Anat*. 2020 Jan;236(1):156-64. PMID: 31498441. PMCID: PMC6904595. doi: 10.1111/joa.13077

УДК 616.381-002

ГИСТРОСТРУКТУРА БОЛЬШОГО САЛНИКА ЧЕЛОВЕКА В НОРМЕ И ПЕРИТОНИТЕ

Степанчук А. П., Федорченко И. Л., Тарасенко Я. А.,
Тихонова О. А., Филенко Б. Н.

Резюме. *Целью* даного исследования было изучение гистологического строения большого сальника у людей второго зрелого и пожилого возрастных периодов в норме и при перитоните.

Материал и методы. Материалом исследования послужили гистологические препараты 40 больших сальников умерших людей (20 мужского и 20 женского пола) второго зрелого и пожилого возраста без патологии брюшной полости, и 10 больших сальников людей, умерших от перитонита.

Результаты исследования показали, что гистологическая структура ткани большого сальника у женщин и мужчин данных возрастных периодов имеет общие черты строения. На гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, выявлено, что в норме снаружи большой сальник покрыт сплошным слоем мезотелиоцитов, которые располагались на базальной пластинке, глубже определялись «млечные пятна», белые адипоциты, которые образовывали отдельные жировые дольки, разделенные волокнами соединительной ткани, лимфатические узелки и микрососуды. «Млечные пятна» не имеют капсулы в отличие от лимфатических узелков, содержат лимфоциты и макрофаги, которые выходят из их фенестрированых посткапиллярных венул и мигрируют в брюшную полость через «стигматы». Активные и неактивные «млечные пятна» присутствуют в большом сальнике в норме у взрослых людей. «Млечные пятна» имели овальную, неправильную и округлую формы, неодинаковую величину.

Выводы. При перитоните наблюдались нарушения целостного мезотелиального покрова большого сальника в результате нарушения целостности мезотелиальных клеток, отдельные участки их адгезии и десквамации. В жировых дольках большого сальника были выявлены участки с воспалительной инфильтрацией, полнокровие артериальных и венозных микрососудов, увеличение количества активных «млечных пятен» с большим содержанием лимфоцитов.

Ключевые слова: большой сальник, «стигматы», «млечные пятна», макрофаги, лимфоциты.

UDC 616.381-002

Histostructure of the Normal Human Greater Omentum and in Peritonitis

Stepanchuk A. P., Fedorchenko I. L., Tarasenko Ya. A.,
Tykhonova O. O., Filenko B. M.

Abstract. *The purpose of the work* was to study the histological structure of the greater omentum in the people of second mature and elderly age in normal condition and in peritonitis.

Materials and methods. The materials of the study were 40 greater omenta of deceased people (20 males and 20 females) of the second mature and elderly age without pathology in the abdominal cavity and 10 greater omenta of deceased people from peritonitis taken in accordance with the cooperation agreement. Pieces of greater omenta were fixed with a 10% solution of neutral formalin. Paraffin blocks were made according to the traditional method, followed by making sections that were stained with hematoxylin and eosin. Histological specimens were studied using a light microscope "MICROmed" XS-3320 in transmitted light using an increase of ×40, ×100, ×400 with the photographing of micropreparations on the camera Ningero Sheng Heng Optics and Electronics Co.

Results and discussion. The findings of the study showed that the histological structure of the tissue of the greater omentum in women and men of these ages has common structural features. Histological sections stained with hematoxylin and eosin revealed that normally the outside of the greater omentum is covered with

a solid layer of mesotheliocytes, located on the basal plate, deeper there were “milk spots”, white adipocytes, which formed individual fat particles, separated by connective tissue fibers. “Milk spots” do not have capsules, in contrast to lymph nodes, and contain lymphocytes and macrophages that emerge from their fenestrated postcapillary venules and migrate into the abdominal cavity through “stigmas”. Normally, active and inactive “milk spots” are present in the greater omentum in adults. “Milk spots” had an oval, irregular and spherical shape and different sizes. In the thickness of the tissue of the greater omentum there were lymph nodes, which, in contrast to the «milk spots» on the outside were covered with a connective tissue capsule. In the thickness of the nodule, trabeculae extend from the capsule. Marginal and medullary sinuses were determined. Lymphocytes were the main cellular component of lymph nodes.

Conclusion. In peritonitis, disruption of the continuous mesothelial cover of the greater omentum, resulted from disintegration of mesothelial cells; some areas of their adhesion and desquamation were observed. Areas with inflammatory infiltration, plethora of arterial and venous microvessels and an increase in active “milk spots” with a high content of lymphocytes were found in the fat particles of the greater omentum.

Keywords: greater omentum, “stigmas”, “milk spot”, macrophages, lymphocytes.

ORCID and contributionship:
Alla P. Stepanchuk : 0000-0003-0848-6378 [A,F]
Igor L. Fedorchenko : 0000-0002-7840-887X [B,D]
Yana A. Tarasenko : 0000-0003-2296-9464 [C,E]
Olesya O. Tychonova : 0000-0001-7796-0809 [A,E]
Borys M. Filenko : 0000-0002-8659-2267 [B,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
Alla P. Stepanchuk
Poltava State Medical University,
Human Anatomy Department
23, Shevchenko St., Poltava 36011, Ukraine
tel: +380975097841, e-mail: borysfylenko@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.05.134
УДК 611.745.018-053.15
Хмара Т. В., Окрім І. І., Лека М. Ю., Кіюн І. Д., Петрюк А. Є., Візнюк В. В.

АНАТОМІЧНА МІНЛИВІСТЬ ФАСЦІАЛЬНО-М'ЯЗОВИХ УТВОРЕНЬ ГРУДНОЇ КЛІТКИ У ПЛОДІВ ЛЮДИНИ 4-6 МІСЯЦІВ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Розробка раціональних доступів і способів оперативних втручань до стінок, м'язів і судинно-нервових утворень грудної клітки передбачає уточнення даних щодо топографії фасцій, поверхневих і глибоких м'язів грудної клітки на різних стадіях онтогенезу людини.

Метою дослідження було встановлення особливостей макромікроскопічної будови і топографії фасцій та м'язів грудної клітки у плодів людини 4-6 місяців.

Матеріал та методи. Дослідження проведено на 29 препаратах плодів людини 81,0-230,0 мм тім'яно-куприкової довжини за допомогою макромікроскопічного препарування, виготовлення і мікроскопії серій послідовних гістологічних зрізів структур грудної клітки, виготовлення тривимірних реконструкційних моделей і морфометрії.

Результати. При макромікроскопічному дослідженні у плодів людини 4-6 місяців встановлено, що грудна фасція являє собою досить тонку безструктурну пластинку, в будові якої на цій стадії розвитку ще не визначається три шари. У досліджених плодів міжреброві фасції являють собою досить тонкі пластинки. В окремих ранніх плодів, а в поодиноких випадках і у одного й того ж самого плода, спостерігається анатомічна мінливість великого грудного м'яза, що характеризується асиметрією форми, розмірів і топографії окремих частин правого і лівого великих грудних м'язів. Описано недорозвинення окремих м'язових пучків грудинно-ребрової частини великого грудного м'яза, гіпоплазію внутрішніх міжребрових м'язів, аплазію зовнішньої міжребрової перетинки, внутрішніх міжребрових і підребрових м'язів, поперечних м'язів грудної клітки.

Висновки. У проміжку між зовнішніми і внутрішніми міжребровими м'язами фасції як такої не виявляється, а визначається тільки незначний шар пухкої клітковини, в якій проходять судинно-нервові пучки. Починаючи з плодів 6 місяців внутрішньогрудна фасція розщеплюється на окремі пластинки та утворює фасціальні футляри для симпатичних стовбурів, непарної і півнепарної вен, грудної лімфатичної протоки та черевних нервів.

Ключові слова: м'язи грудної клітки, фасція, 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. У життєдіяльності організму важливе значення мають сполучнотканинні утворення, які розглядаються як гнучкий м'який остов тіла людини. Термін «м'який остов» уперше запропонований хірургом І. П. Матюшенковим ще в позаминулому столітті в зв'язку з накопиченням анатомічних знань про сполучнотканинні структури, що відносяться до опорно-рухового апарату [1]. В м'якому остові подані формації з пухкої та щільної сполучної тканини. Прикладне значення фасцій обумовлено тим, що вони є гнучким продовженням кісткового скелету і є опорою для м'язів і органів. Поверхнева фасція вистилає з глибини шкірний покрив, виконує опорну функцію для всіх анатомічних утворень, розташованих у підшкірній жировій клітковині: для поверхневих вен, шкірних нервів, поверхневих лімфатичних судин і вузлів тощо. Ступінь зміщення перерахованих утворень по відношенню до глибше розміщених шарів залежить, насамперед, від структури поверхневої фасції, що дозволяє їй «ковзатися» разом зі шкірою та розміщеними між шкірою і поверхневою фасцією утвореннями. Власні фасції обмежують групи м'язів, «одягають» судинно-нервові пучки [2, 3].

До моменту народження дитини всі елементи м'якого остова являють собою архітектонічно єдину систему. Після народження проходить безперервне наростання абсолютної маси сполучної тканини. Мезенхіма м'якого остова йде на побудову всіх елементів строми. З анатомією фасцій пов'язані закономірності розповсюдження гнійно-запальних процесів. В одних випадках фасції ізолюють вогнище запалення, запобігаючи його поширенню на суміжні групи м'язів, а в інших випадках, навпаки, міжфасціальні простори – це можливі шляхи розповсюдження гнійно-запального процесу [4, 5].

Питання топографо-анатомічних взаємовідношень структурних елементів м'якого скелета, зокрема фасцій і клітковинних просторів грудної ділянки людини та їхньої анатомічної мінливості дотепер залишається недостатньо вивченими у літературі, фрагментарними і суперечливими [6]. Разом з тим розробка раціональних доступів і способів оперативних втручань до стінок, м'язів і судинно-нервових утворень грудної клітки передбачає уточнення даних щодо топографії фасцій, поверхневих і глибоких м'язів грудної клітки впродовж фетального періоду онтогенезу людини [7]. За твердженням Ю.М. Вовка, О.Ю. Вовка [8] вивчення індивідуальної анатомічної мінливості передбачає виявлення діапазону індивідуальних коливань, меж анатомічної норми і найбільш частих за спостереженням варіантів, порівняння яких за віком уточнює періоди найбільших морфологічних зрушень, тобто основні етапи формування органу після народження. Вікову анатомічну мінливість досліджують по вертикалі – для порівняння анатомічних ознак різних вікових періодів розвитку людини, або по горизонталі – для виявлення індивідуальних відмінностей будови у різні вікові періоди.

Для онтогенезу людини характерним є ряд таких загальних закономірностей: цілісність і фазність процесу, стабільність і гетерохронність, єдність спадковості та мінливості. Гетерохронність онтогенезу проявляється в тому, що має місце розбіжність у часі росту і розвитку окремих систем організму, а також нерівномірність у розвитку його окремих функціональних систем.

У сучасній літературі найбільш поширений термін міофасціальний больовий синдром. З урахуванням різної біологічної ролі м'язів, фасцій і зв'язок виділяють больові синдроми з переважним залученням кожного з елементів опорно-рухового апарату [9-11].

На сучасному етапі розвитку фетальної хірургії особлива увага належить дослідженням, які визначають послідовність формування складових опорно-рухового апарату в плодовому періоді онтогенезу людини та просторову впорядкованість його структурних елементів [12, 13]. Отже, вивчення особливостей розвитку, становлення будови і топографії фасціально-м'язових утворень грудної клітки є досить перспективним завданням фетальної анатомії.

Мета дослідження. Встановити особливості макромікроскопічної будови і топографії фасцій та м'язів грудної клітки у плодів людини 4-6 місяців.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведено на 29 препаратах плодів людини 81,0-230,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД) без зовнішніх ознак анатомічних відхилень чи аномалій розвитку скелету та м'язів грудної клітки за допомогою макромікроскопічного препарування, виготовлення і мікроскопії серій послідовних гістологічних зрізів структур грудної клітки у плодів 4-6 місяців, виготовлення тривимірних реконструкційних моделей і морфометрії.

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).

Результати дослідження. На початку плодового періоду онтогенезу людини шкіра грудей досить тонка, підшкірна клітковина передніх та бічних ділянок грудної клітки виражена слабко, у ній проходять поверхневі вени, кінцеві гілки бічних грудних артерій, передні і бічні шкірні грудні гілки міжреброві нервів. Починаючи з середини 5-го місяця внутрішньоутробного розвитку (плоди 155,0-170,0 мм ТКД) на передній грудній стінці спостерігається утворення з прошарків жирової клітковини невеличких жирових часточок **(рис. 1)**. На грудній стінці визначаються контури великого грудного м'яза.

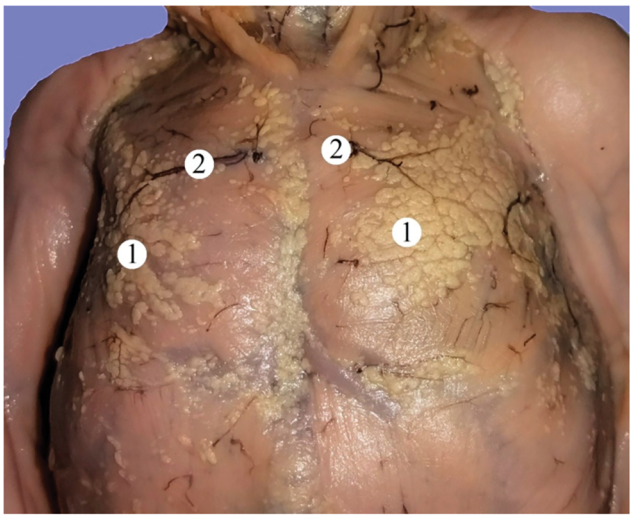


Рис. 1 – Передні ділянки грудної клітки плода 162,0 мм ТКД. Фото макропрепарату. Зб. 3,1^{x}:

При макромікроскопічному дослідженні у плодів 4-6 місяців встановлено, що грудна фасція являє собою досить тонку безструктурну пластинку, в будові якої на цій стадії розвитку ще не визначається три шари. Великий грудний м'яз вкритий досить тонкою поверхневою пластинкою грудної фасції, яка зверху зростається з ключицею, медіально – з грудниною і латерально переходить у фасцію, що вкриває передній зубчастий м'яз. Малий грудний м'яз, у свою чергу, вкритий глибокою пластинкою грудної фасції. Великий грудний м'яз переважно плоский, неправильної трикутної форми, складається з ключичної, грудинно-реброво

і черевної частин. Остання, яка починається від верхньої частини передньої стінки піхви прямого м'яза живота, на початку плодового періоду онтогенеза найменш виражена. М'язові пучки ключичної частини великого грудного м'яза розміщуються горизонтально або дещо косо і починаються від присередньої і середньої частин ключиці. М'язові пучки ключичної частини правого і лівого великих грудних м'язів щільно примикають до відповідних підключичних м'язів. Груднинно-реброва частина великого грудного м'яза бере початок від бічних країв тіла груднини і хрящів II-VI (VII) ребер.

Слід зазначити, що у досліджених плодів, а в поодиноких випадках і у одного й того ж самого плода, спостерігається анатомічна мінливість великого грудного м'яза, що характеризується асиметрією форми, розмірів і топографії окремих частин правого і лівого великих грудних м'язів. Зокрема, у плода 140,0 мм ТКД правий великий грудний м'яз неправильної трикутної форми, а лівий – наближеної квадратної форми. При цьому, розміри правого великого грудного м'яза в цілому переважають над розмірами лівого однойменного м'яза. Ключична частина правого великого грудного м'яза розміщена горизонтально, в той час як ключична частина лівого однойменного м'яза – косо. Також у цього плода виявлено недорозвинення окремих м'язових пучків груднинно-реброві частини великого грудного м'яза на рівні хрящів III ребер справа і зліва **(рис. 2)**.

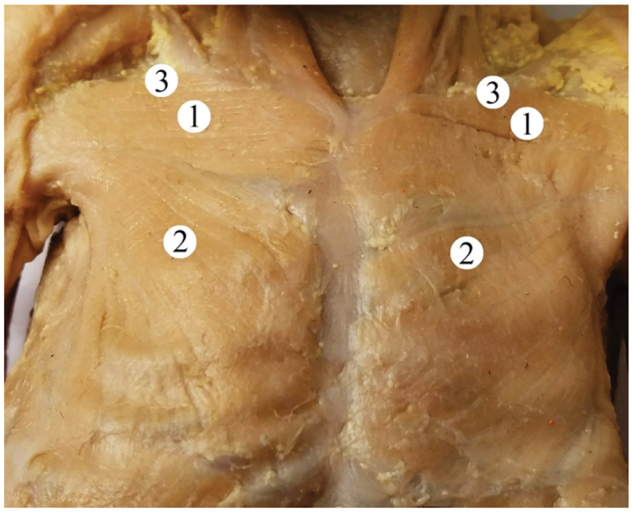


Рис. 2 – Поверхневі м'язи грудної клітки плода 140,0 мм ТКД. Вигляд спереду. Фото макропрепарату. Зб. 2,6ˣ:

Примітки: 1 – ключична частина великого грудного м'яза; 2 – груднинно-реброва частина великого грудного м'яза; 3 – підключичний м'яз.

Великий грудний м'яз відокремлюється від дельтоподібного м'яза чіткою дельтоподібно-грудною борозною, що у краніо-медіальному напрямку переходить у підключичну ямку, а на плечі – у бічну двоголову борозну. У плода 165,0 мм ТКД відсутня щілина між ключичною і груднинно-ребровою частинами лівого великого грудного м'яза **(рис. 3)**.

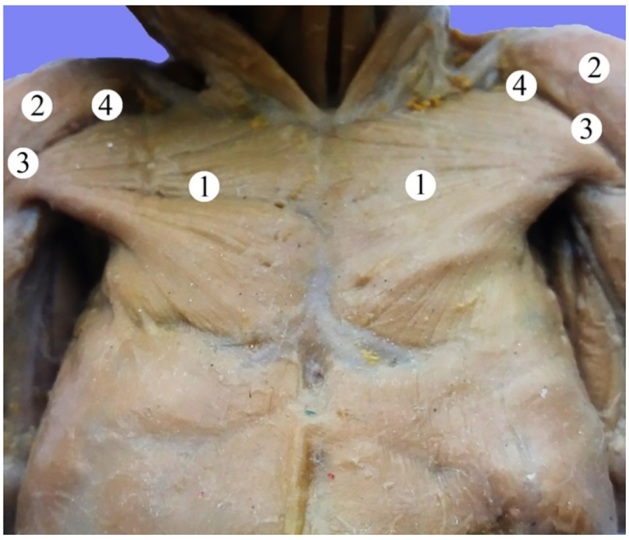


Рис. 3 – Поверхневі м'язи грудної клітки плода 165,0 мм ТКД. Вигляд спереду. Фото макропрепарату. Зб. 2,3ˣ:

Примітки: 1 – великий грудний м'яз; 2 – дельтоподібний м'яз; 3 – дельтоподібно-грудна борозна; 4 – підключична ямка.

Безпосередньо за великим грудним м'язом розташований плоский, наближеної трикутної форми, малий грудний м'яз, який починається від зовнішньої поверхні передніх кінців II-V ребер. М'язові пучки малого грудного м'яза прямують краніолатерально, дещо звужуються і прикріплюються до дзьобоподібного відростка лопатки **(рис. 4 А)**. На бічній поверхні грудної клітки розташований передній зубчастий м'яз, верхня частина якого прикрита великим і малим грудними м'язами. Передній зубчастий м'яз переважно неправильної чотирикутної форми, починається зубцями від I (II)-(VIII) IX ребер і прикріплюється до присереднього краю і нижнього кута лопатки.

Від нижніх країв вище розташованих ребер у каудо-вентральному напрямку до верхніх країв нижче розташованих ребер прямують короткі м'язово-сухожилкові пучки зовнішніх міжреброві м'язів. Майже під прямим кутом до останніх знаходяться пучки внутрішніх міжреброві м'язів, які починаються від верхніх країв нижче розташованих ребер і прикріплюються до нижніх країв вище розташованих ребер. Слід зазначити, що у плода 155,0 мм ТКД з II по V міжреброві простори зліва від рівня передньої пахвової лінії до середньо-ключичної лінії внутрішні міжреброві м'язи відсутні **(рис. 4 Б)**. Також у цього плода відсутні підреброві м'язи і поперечний м'яз грудної клітки справа і зліва.

При дослідженні плода 145,0 мм ТКД виявлено аплазію зовнішньої міжребрової перетинки на

рівні лівих II-VI ребрових хрящів, лівого пригрудинного судинно-нервового пучка, гіпоплазію внутрішніх міжребрових м'язів зліва, а також гіпоплазію правих внутрішніх грудних вен.

У плодів 4-6 місяців МП на рівні ребрових хрящів заповнені внутрішніми міжребровими м'язами, волокна яких біля країв груднини мають вертикальний напрямок, а починаючи від місця з'єднання ребрового хряща з грудниною – косий.

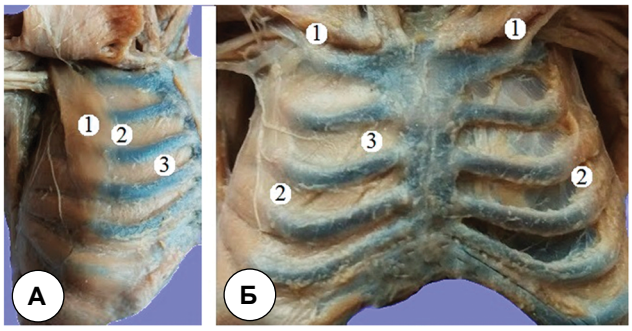


Рис. 4 – Поверхневі м'язи грудної клітки плода 155,0 мм ТКД. Передньоправа (А) і передня (Б) проекції. Фото макропрепарату. Зб. 1,8^{x} (А) і Зб. 2,6^{x} (Б):

Примітки: **А:** (великий грудний м'яз відтягнуто доверху): 1 – малий грудний м'яз; 2 – зовнішні міжреброві м'язи; 3 – внутрішні міжреброві м'язи. **Б:** 1 – підключичний м'яз; 2 – зовнішні міжреброві м'язи; 3 – внутрішні міжреброві м'язи.

При макромікроскопічному дослідженні скелету і глибоких м'язів грудної клітки у плодів 4-6 місяців виявлено, що міжреброві фасції являють собою досить тонкі пластинки. При цьому сполучнотканинний покрив зовнішніх міжребрових м'язів подібний до зовнішнього перимізію цих м'язів: він досить тонкий і віддає у товщу м'яза свої відроги, що розміщуються між м'язовими пучками. Зазначимо, що у проміжку між зовнішніми і внутрішніми міжребровими м'язами фасції як такої не виявляється, а визначається тільки незначний шар пухкої клітковини, в якій проходять судинно-нервові пучки **(рис. 5-6)**.

На задній стінці грудної клітки внутрішньогрудна фасція дещо потовщена і, починаючи з плодів 6 місяців розщеплюється на окремі пластинки та утворює фасціальні футляри для розміщених поблизу хребтового стовпа судинно-нервових утворень: симпатичних стовбурів, непарної і півнепарної вен, грудної лімфатичної протоки, черевних нервів **(рис. 7)**. Слід зауважити, що в ділянці задньобічної грудної стінки внутрішньогрудна фасція стоншена і представлена шаром пухкої жирової клітковини.

У плодів 6 місяців внутрішньогрудна фасція на передньовнутрішній поверхні грудної стінки набуває вигляду волокнистої пластинки. Остання на задній поверхні груднини дещо ущільнена.

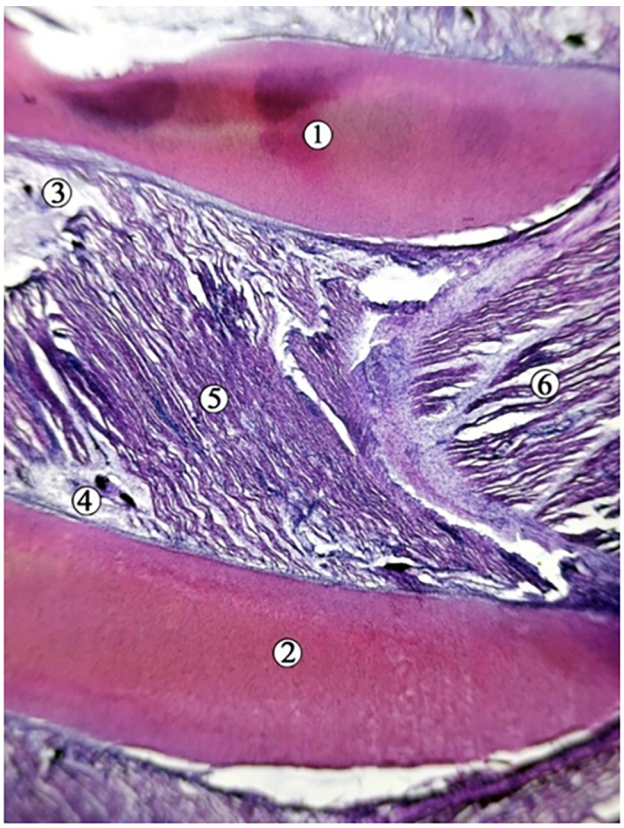


Рис. 5 – Фронтальний зріз лівої верхньої частини передньої грудної стінки плода 165,0 мм ТКД. Фото мікропрепарату. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. х70:

Примітки: 1 – I ребро; 2 – II ребро; 3 – міжреброва перетинка; 4 – міжребровий судинно-нервовий пучок; 5 – внутрішній міжребровий м'яз; 6 – зовнішній міжребровий м'яз.

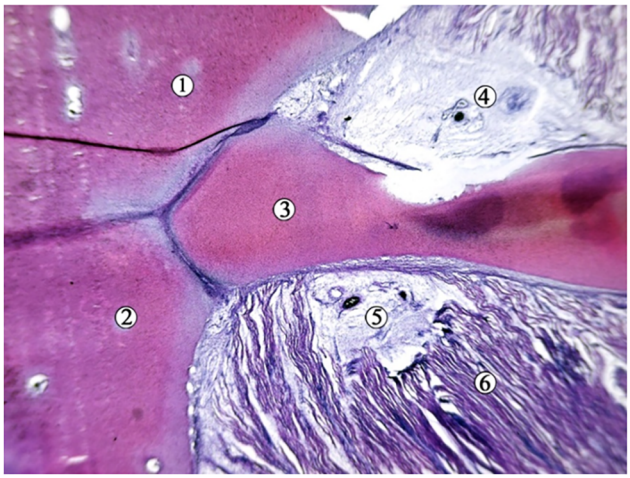


Рис. 6 – Фронтальний зріз лівої верхньої частини передньої грудної стінки плода 165,0 мм ТКД. Фото мікропрепарату. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. х70:

Примітки: 1 – ручка груднини; 2 – тіло груднини; 3 – II ребро; 4 – міжребровий судинно-нервовий пучок I міжребрового простору; 5 – міжребровий судинно-нервовий пучок II міжребрового простору; 6 – внутрішній міжребровий м'яз.

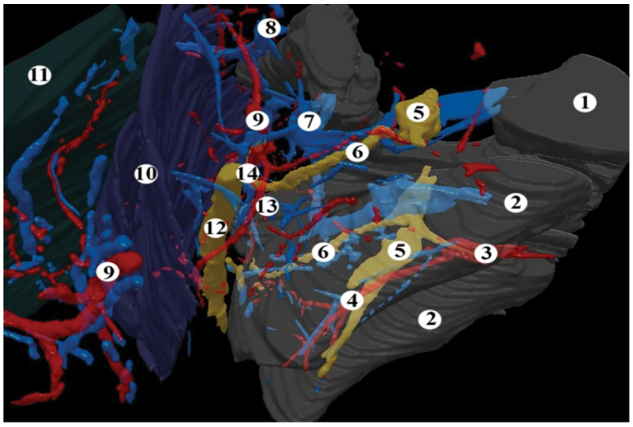


Рис. 7 – Тривимірна реконструкція структур верхніх лівих міжреброві просторів плода 190,0 мм ТКД. Вигляд зверху. Зб. х 30:

Примітки: 1 – верхні грудні хребці; 2 – ребра; 3 – задня міжреброва артерія; 4 –міжребровий судинно-нервовий пучок; 5 – грудні симпатичні вузли; 6 – міжребровий нерв; 7 – півнепарна вена; 8 – непарна вена; 9 – внутрішня грудна артерія; 10 – внутрішньогрудна фасція; 11 – власне грудна фасція; 12 – діафрагмовий нерв; 13 – осердно-діафрагмова артерія; 14 – осердно-діафрагмова вена.

Обговорення результатів дослідження. Ми погоджуємося з даними Ю.М. Вовка, О.Ю. Вовка [8] про те, що найбільш перспективним напрямком розвитку вчення про індивідуальну анатомічну мінливість є вивчення природних анатомічних відмінностей вікових періодів. Автори вважають, що індивідуальна анатомічна мінливість причинно зумовлена процесами онтогенезу, генетичною (спадковою) комбінацією індивідуальної особливості організму та індивідуальними відмінностями процесів розвитку впродовж ембріогенезу кожного індивідууму.

В результаті проведеного дослідження встановлена вікова та індивідуальна анатомічна мінливість фасціально-м'язових утворень грудної клітки у ранніх плодів. Виявлено, що у проміжку між зовнішніми і внутрішніми міжребровими м'язами фасції як такої не виявляється, а визначається тільки незначний шар пухкої клітковини, в якій проходять судинно-нервові пучки. У плодів 6 місяців внутрішньогрудна фасція розщеплюється на окремі пластинки та утворює фасціальні футляри для симпатичних стовбурів, непарної і півнепарної вен, грудної лімфатичної протоки та черевних нервів. Становлення ембріотопографії фасцій у плодів людини знаходиться в корелятивному зв'язку з морфогенезом м'язів грудної клітки.

Висновки

1. У плодів людини 4-6 місяців спостерігається анатомічна мінливість м'язів грудної клітки, що характеризується білатеральною асиметрією, варіабельністю форми, розмірів і топографії як окремих їх частин, так і м'яза в цілому.
2. У ранніх плодів людини грудна фасція являє собою досить тонку безструктурну пластинку, в будові якої відсутня пошаровість.
3. Міжреброві простори на рівні ребрових хрящів заповнені внутрішніми міжребровими м'язами, волокна яких біля країв груднини мають вертикальний напрямок, а починаючи від місця з'єднання ребрового хряща з грудниною – косий.
4. У проміжку між зовнішніми і внутрішніми міжребровими м'язами фасції як такої не виявляється, а визначається тільки незначний шар пухкої клітковини, в якій проходять судинно-нервові пучки.
5. У плодів 6 місяців внутрішньогрудна фасція на задній стінці грудної клітки дещо потовщена, розщеплюється на окремі пластинки та утворює фасціальні футляри для розміщених поблизу хребтового стовпа судинно-нервових утворень.

Перспективи подальших досліджень. Проведене дослідження засвідчує потребу подальшого з'ясування макромікроскопічної будови і анатомічної мінливості м'язів та фасцій грудної клітки у плодів людини 7-10 місяців.

References

1. Adstrum S, Nicholson H. A history of fascia. *Clin Anat*. 2019; 32(7): 862-870. PMID: 30873669. doi: 10.1002/ca.23371
2. Grechenig W, Tesch PN, Clement H, Mayr J. Die Sonoanatomie der Muskeln und Faszienräume der Regio pectoralis [Sonoanatomy of the muscles and fascia spaces of the pectoral regions]. *Ultraschall Med*. 2005; 26(3): 216-22. [German]. PMID: 15948058. doi: 10.1055/s-2004-813747
3. Adstrum S, Hedley G, Schleip R, Stecco C, Yucesoy CA. Defining the fascial system. *J Bodyw Mov Ther*. 2017; 21(1): 173-177. PMID: 28167173. doi: 10.1016/j.jbmt.2016.11.003
4. Stecco C, Schleip R. A fascia and the fascial system. *J Bodyw Mov Ther*. 2016; 20(1): 139-140. PMID: 26891649. doi: 10.1016/j.jbmt.2015.11.012
5. Bordoni B, Marelli F, Morabito B, Sacconi B. The indeterminable resilience of the fascial system. *J Integr Med*. 2017; 15(5): 337-343. PMID: 28844209. doi: 10.1016/S2095-4964(17)60351-0
6. Schleip R, Hedley G, Yucesoy CA. Fascial nomenclature: Update on related consensus process. *Clin Anat*. 2019; 32(7): 929-933. PMID: 31183880. PCMID: PMC6852276. doi: 10.1002/ca.23423

7. Stecco A, Macchi V, Masiero S, Porzionato A, Tiengo C, Stecco C, Delmas V, De Caro R. Pectoral and femoral fasciae: common aspects and regional specializations. *Surg Radiol Anat*. 2009; 31(1): 35-42. PMID: 18663404. doi: 10.1007/s00276-008-0395-5
8. Vovk YuM, Vovk OYu. *Indyvidualna anatomichna minlyvist ta yiyi kliniko-morfologichne znachennya* [Individual anatomical variability and its clinical and morphological value]. Kh: FOP Brovin OV, 2019. 188 s. [Ukrainian]
9. Saxena A, Chansoria M, Tomar G, Kumar A. Myofascial pain syndrome: an overview. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2015; 29(1): 16-21. PMID: 25558924. doi: 10.3109/15360288.2014.997853.
10. Borg-Stein J, Iaccarino MA. Myofascial pain syndrome treatments. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2014; 25(2): 357-74. PMID: 24787338. doi: 10.1016/j.pmr.2014.01.012
11. Gerwin RD. Diagnosis of myofascial pain syndrome. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2014; 25(2): 341-55. PMID: 24787337. doi: 10.1016/j.pmr.2014.01.011
12. Vieira L. Embryology of the Fascial System. Cureus. 2020; 12(8): e10134. doi: 10.7759/cureus.10134
13. Stecco C, Macchi V, Porzionato A, Duparc F, De Caro R. The fascia: the forgotten structure. *Ital J Anat Embryol*. 2011; 116(3): 127-38. PMID: 22852442

УДК 611.745.018-053.15

АНАТОМИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ФАСЦИАЛЬНО-МЫШЕЧНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ У ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА 4-6 МЕСЯЦЕВ

Хмара Т. В., Окрим И. И., Лека М. Ю., Киюн И. Д., Петрюк А. Е., Визнюк В. В.

Резюме. Разработка рациональных доступов и способов оперативных вмешательств к стенкам, мышцам и сосудисто-нервным образованиям грудной клетки предусматривает уточнение данных о топографии фасций, поверхностных и глубоких мышц грудной клетки на разных стадиях онтогенеза человека.

Целью исследования было установление особенностей макромикроскопического строения и топографии фасций и мышц грудной клетки у плодов человека 4-6 месяцев.

Материал и методы. Исследование проведено на 29 препаратах плодов человека 81,0-230,0 мм теменно-копчиковой длины с помощью макромикроскопического препарирования, изготовления и микроскопии серий последовательных гистологических срезов структур грудной клетки, изготовления трехмерных реконструкционных моделей и морфометрии.

Результаты. При макромикроскопическом исследовании у плодов человека 4-6 месяцев установлено, что грудная фасция представляет собой достаточно тонкую бесструктурную пластинку, в строении которой на этой стадии развития ещё не определяется три слоя. У исследованных плодов межрёберные фасции представляют собой достаточно тонкие пластинки. У отдельных ранних плодов, а в редких случаях и у одного и того же плода, наблюдается анатомическая изменчивость большой грудной мышцы, характеризующаяся асимметрией формы, размеров и топографии отдельных частей правой и левой больших грудных мышц. Описано недоразвитие отдельных мышечных пучков грудинно-реберной части большой грудной мышцы, гипоплазия внутренних межрёберных мышц, аплазия наружной межрёберной мембраны, внутренних межрёберных и подрёберных мышц, поперечных мышц грудной клетки.

Выводы. В промежутке между наружными и внутренними межрёберными мышцами фасции как таковой не оказывается, а определяется только незначительный слой рыхлой клетчатки, в которой проходят сосудисто-нервные пучки. Начиная с плодов 6 месяцев внутригрудная фасция расщепляется на отдельные пластинки и образует фасциальные футляры для симпатических стволов, непарной и полунепарной вен, грудного лимфатического протока и внутренностных нервов.

Ключевые слова: мышцы грудной клетки, фасция, анатомическая изменчивость, плод, человек.

UDC 611.745.018-053.15

Anatomical Variability of Fascial-Muscle Formations of the Thorax in 4-6-Month Human Fetuses

Khmara T. V., Okrym I. I., Leka M. Yu., Kiiun I. D., Petriuk A. Ye., Vizniuk V. V.

Abstract. The development of rational accesses and methods of surgical interventions to the chest walls, muscles and vascular-nerve formations of the chest involves clarifying data on the topography of fascia, superficial and deep muscles of the chest at different stages of human ontogenesis.

The purpose of the study. Identification of macromicroscopic structure and topography of fascia and chest muscles in 4-6-month human fetuses.

Materials and methods. The study was performed using microscopy of a series of consecutive histological sections of 29 human embryos of 81.0-230.0 mm parietal-coccygeal length, production of three-dimensional reconstruction models and morphometry.

Results and discussion. In some early fetuses, and in isolated cases in the same fetus, there is anatomical variability of the pectoralis major muscle, characterized by asymmetry of shape, size and topography of individual parts of the right and left pectoralis major muscles. The underdevelopment of the individual muscle bundles of the sternocostal part of the pectoralis major muscle, hypoplasia of the internal intervertebral muscles, aplasia of the external intercostal membrane, internal intercostal and subcostal muscles, transverse muscles of the chest is described.

Conclusion. In human fetuses of 4-6 months old there is anatomical variability of the chest muscles, characterized by bilateral asymmetry, variability of shape, size and topography of both their individual parts and muscle as a whole.

In early human fetuses, thoracic fascia is a rather thin structural plate, in the structure of which there is no layering.

Intervertebral spaces at the level of rib cartilage are filled with internal intervertebral muscles, the fibers of which near the edges of the thorax have a vertical direction, and from the point of connection of the rib cartilage to the thorax – oblique. In the gap between the external and internal intervertebral muscles of fascia as such is not manifested, but only a small layer of loose fiber is determined, in which the vascular-nerve bundles pass.

In the fetuses of 6 months, the endothoracic fascia on the posterior wall of the chest is somewhat thickened, split into separate plates and forms fascial cases for vascular-nerve formations located near the spinal column.

Keywords: chest muscles, fascia, anatomical variability, fetus, human.

ORCID and contributionship:
Tatiana V. Khmara : 0000-0001-8023-5181[F]
Ilya I. Okrym : 0000-0002-2520-0055[D]
Maryna Yu. Leka : 0000-0003-3397-4605[C,E]
Iryna D. Kiiun : 0000-0002-0232-248Хи[B,E]
Anatolii Ye. Petriuk : 0000-0002-9566-906X[A,B]
Volodymyr V. Vizniuk : 0000-0002-6955-383X[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
Tatiana V. Khmara
Bukovinian State Medical University,
Human Anatomy Department
1a, Aksenina St., apt. 16, Chernivtsi 58001, Ukraine
tel: +380997516550, e-mail: khmara.tv.6@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.05.141
УДК 616-006+34:577.2
Андріяка А. О.

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ВТОРИННИХ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ТА ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АНЕМІЄЮ ЗЛОЯКІСНОГО НОВОУТВОРЕННЯ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМУ РАКУ

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

Мета. Оптимізувати лікувальну тактику у пацієнтів із анемією злоякісного новоутворення при колоректальному раку із урахуванням вторинних метаболічних порушень.

Матеріали і методи. Матеріалом для дослідження служила плазма крові 445 пацієнтів (228 чоловіків і 217 жінок), серед яких обстежено 53 пацієнти (31 жінка і 22 чоловіків) із залізодефіцитною анемією, вони склали першу (I) групу спостереження; та 392 пацієнтів (206 чоловіків (52,55%) та 186 жінок (47,45 %)) із колоректальним раком, перебіг основного захворювання у яких обтяжувався анемією злоякісного новоутворення (друга (II) група). Серед пацієнтів, що склали другу (II) групу було 222 особи (119 чоловіків та 103 жінки) із злоякісними новоутвореннями ободової кишки (шифр МКХ-10 - С.18), 29 осіб (16 чоловіків та 13 жінок) із злоякісними новоутвореннями ректосигмоідального відділу (шифр МКХ-10 С.19), 138 осіб (82 чоловіків та 56 жінок) із злоякісними новоутвореннями прямої кишки (шифр МКХ-10 С.20), та 3 пацієнти (2 чоловіки та 1 жінка) із злоякісними новоутвореннями анального каналу (шифр МКХ-10 С.21). Середній вік пацієнтів становив (63,3±1,2) років. Визначення вмісту вільної фракції гепарину у плазмі крові обстежених здійснювали фотоколориметричним методом на ФЕК 56-М після попереднього його виділення електрофоретичним шляхом за відповідною методикою (Б. В. Михайличенко, С. В. Видиборець (2000)). Дослідження вмісту вільних фракцій гістаміну (ВГ) і серотоніну (ВС) у плазмі крові обстежених здійснювали методом флуориметричного аналізу на аналізаторі "БИАН-130"-"БИАН-100" за методикою Б. В. Михайличенка, С. В. Видиборця (1999).

Результати. До початку призначення лікування у пацієнтів із анемією злоякісного новоутворення незалежно від перебігу при колоректальному раку мало місце достовірне збільшення показників вмісту вільних фракцій гепарину, гістаміну і серотоніну у плазмі крові ($p<0,001$), також порушувалося співвідношення ВГ:ВС порівняно із значеннями у групі контролю ($p<0,05$), що свідчило як про посилене вивільнення гепарину, гістаміну і серотоніну із депо, так і про порушення процесів інактивації означених біологічно активних речовин.

Враховуючи виявлені вторинні порушення обміну серотоніну, гістаміну, гепарину, що проявлялись достовірним підвищенням їх вмісту у плазмі крові пацієнтів із анемією злоякісного новоутворення при колоректальному раку, ми припустили можливість застосування у комплексі лікувальних заходів препарату, що здатен спричинювати антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, протинабрякову дію.

Висновки. Призначення до базисної терапії додатково аргініну глутамату, який спричинює як антигіпоксичну, так і мембраностабілізуючу дію, достовірно сприяє нормалізації вторинних метаболічних порушень обміну гістаміну, серотоніну і гепарину при анемії злоякісного новоутворення у пацієнтів із колоректальним раком.

Ключові слова: колоректальний рак, анемія злоякісного новоутворення, вільний серотонін, вільний гепарин, вільний гістамін, плазма крові.

Зв'язок роботи с науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проводилась відповідно до наукової тематики кафедри гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Вивчення закономірностей формування і удосконалення методів діагностики, лікування, хронічних мієлопроліферативних, лімфопроліферативних захворювань і депресій кровотворення, оптимізація їх лікування та трансфузіологічного забезпечення», № державної реєстрації 0115U002159.

Вступ. Багаторічні дослідження причин виникнення пухлин дозволили зробити висновок, що пухлинна прогресія є результатом втрати контролю над клітинною реплікацією внаслідок мутації, після чого клітині властивий потенціал нестримної проліферації [1].

До тепер ведеться дискусія стосовно того, чи являються метаболічні зрушення первинним фактором, що запускає канцерогенез, чи розпочаті внаслідок інших причин пухлинна трансформація клітин запускає патологічні варіанти клітинного обміну. Але факт суворої залежності пухлинних клітин від постачання АТФ внаслідок інтенсивного гліколізу залишається таким, що не підлягає сумніву. Пухлинні клітини є метаболічно гетерогенними, тобто здатні змінювати обмін для адаптації до існування в умовах конкуренції за енергетичні речовини з клітинами нормального мікрооточення. Відомо, що різні типи пухлинних клітин можуть функціонувати за різними біоенергетичними механізмами, наприклад, гліколізом і фосфорилюванням [2, 3]. Окрім глюкози, пухлинні клітини здатні метаболізувати альтернативні джерела енергії – жирні кислоти і амінокислоти. Механізми регулювання означених процесів наразі ще не достатньо вивчені [4, 5].

Анемія є одним із частих ускладнень при онкологічних і захворюваннях. Вона виникає як внаслідок виникнення, розвитку і прогресування пухлинного процесу, так і цитостатичної і/або променевої терапії, що застосовується для лікування онкологічних захворювань, наявності явищ гемолізу, спленомегалії, геморагічного синдрому, гемодилюції, неефективного еритропоезу, каскаду порушень регулювання обміну заліза в організмі пацієнта, ключовою ланкою якого наразі вважають зміни синтезу гепсидину [6]. Такий вид анемії отримав назву анемії злоякісного новоутворення (АЗН), а саму нозологічну форму даної анемії внесено до рубрикації Міжнародної класифікації хвороб (МКХ) під шифром D63.0. Вважають, що суттєвою ланкою в патогенезі АЗН є відсутність компенсаторного збільшення швидкості продукції еритроцитів, а також негативний вплив на кістковий мозок (КМ) цитостатичних препаратів [7]. Однією із причин виникнення АЗН є пухлинні захворювання колоректальної ділянки кишечника [8-10].

Анемія супроводжується розвитком гемічної гіпоксії, яка в свою чергу обумовлює широкий спектр метаболічних порушень, що властиві для типового патофізіологічного процесу – гіпоксії, зокрема надмірного вивільнення гістаміну, серотоніну, гепарину (обмін яких тісно пов'язаний) [11]. Активно вивільнюються інші речовини, що призводять до оксидативного стресу.

Система глутатіону при лікуванні онкологічних хворих активно досліджується вже понад три десятиліття. Глутатіон (γ-L-глутаміл-L-цистеїніл-гліцин) є три пептидом, що міститься в живих організмах і виконує чисельні функції. Він існує у двох формах (відновленій – GSH) та окисленій (дисульфід глутатіону – GSSG) і міститься у всіх клітинних структурах. Найбільша його частка знаходиться у цитоплазмі (85%), менша – (10-15%) у мітохондріях та плазматичному ретикулумі [12]. У ссавців основним резервуаром GSH є печінка, звідки він виділяється в значних кількостях у кров і жовч. Система глутатіону включає ще три ферменти – глутатіонпероксидазу, глутатіонтрансферазу і глутатіонредуктазу. Вона є єдиною в організмі, що може бути задіяна в трьох лініях антиоксидантного захисту із чотирьох існуючих. Контроль внутрішньоклітинного гомеостазу глутатіону є складним процесом, що відбувається за рахунок його синтезу, споживання й деградації. Клітинний GSH синтезується de novo з амінокислот глутамату, цистеїну, гліцину, відновлюється з GSSH глутатіонпероксидазою і поглинання клітиною екстрацелюлярного глутатіону. Найбільш здатною до реакції є окислена форма глутатіону, що активує ферменти глутатіонової системи в цитозолі, мікросомах і мітохондріях. Підвищені рівні GSH спостерігаються у багатьох пухлинах, що робить їх більш резистентними до хіміотерапії [12]. GSH як антиоксидант завдяки наявності толової групи в цистеїновому залишку. Іншим варіантом дії GSH є безпосередня взаємодія з активними формами кисню чи азоту. Окрім означеного GSH виступає як коф актор для різноманітних ензимів.

Активні форми кисню – H_2O_2, O2-, OH- та інші, розглядаються як один із основних тригерів ініціації та прогресування пухлинного процесу завдяки їх здатності до промоції нестабільності геному й активації сигнальних шляхів. Синтез активних форм кисню є фізіологічним процесом для аеробних клітин. Дія ушкоджу вальних факторів на клітину супроводжується збільшенням їх продукції. Фізіологічні рівні активних форм кисню є медіаторами важливих міжклітинних сигнальних шляхів. Надмірне утворення кисню призводить до ушкодження клітини і її смерті. Оксидативний стрес відіграє роль у виникненні й прогресуванні злоякісних новоутворень, що дає підстави розглядати антиоксидантне лікування як профілактичний захід щодо їх виникнення. З іншого боку, прооксидантна терапія, хіміотерапевтичні засоби, іонізуюча радіація – широко застосовуються у клінічній практиці й ґрунтується на погляді, що додатковий оксидантний вплив має спричинювати колапс антиоксидантної системи і супроводжуватися загибеллю клітин. Проте, як засвідчують негативні результати такого

підходу до багатьох пухлин, зокрема тих, що мають надмірну експресію антиоксидантів, що в кінцевому результаті супроводжується розвитком до них резистентності [13]. Для запобігання такому явищу існує адаптивний механізм відповіді, що полягає в компенсаторній відповіді антиоксидантних систем і досягненні окисно-відновного гомеостазу. Глутатіон відіграє важливу захисну роль щодо різних форм клітинної загибелі, включаючи апоптоз, некроз, фероптоз, автографію. Метаболізм глутатіону в пухлинних клітинах порушується. Рівень внутрішньоклітинного глутатіону в них значно вищий порівняно з нормальними клітинами. Продемонстровано кореляцію між підвищенням рівня внутрішньоклітинного глутатіону й резистентністю до прооксидантної хіміотерапії [12-13]. Активні форми кисню є промоутерами ініціації пухлинного процесу через індукцію мутагенезу і, можливо, активацію сигнальних шляхів, що є промоутерами проліферації, виживаності й стійкості ло стресових факторів. З іншого боку, активні форми кисню стримують ріст пухлинних клітин, спричинюючи летальний оксидативний стрес. Таким чином, антиоксиданти, у тому числі GSH, можуть відігравати подвійну роль через знешкодження активних форм кисню і/або регуляцію окисно-відновних процесів.

Окрім безпосереднього впливу на процеси детоксикації, GSH взаємодіє із чисельними сигнальними шляхами – JNK1, MAPK, TRAF2-ASK1, p38, p53, Trx тощо. Варіанти їх взаємодії є достатньо вивченими, їх детальний опис наведено у чисельних публікаціях.

Система глутатіону продовжує привертати увагу дослідників як потенційна мішень для пригнічення пухлинної прогресії та подолання резистентності пухлин до хіміотерапевтичного лікування. Теоретичним обґрунтуванням стратегії для запобігання злоякісним новоутворенням вважається застосування антиоксидантів або стимуляція клітинної антиоксидантної активності. Проте результати експериментальних досліджень даного питання є неоднозначними. Встановлено, що підвищення рівня глутатіону асоційоване з проліферацією як нормальних, так і злоякісних клітин, тому нами було обрано інший препарат, що спричинює як антигіпоксичну, так і мембраностабілізуючу дію – аргініну глутамат.

Мета дослідження – підвищити ефективність лікування АЗН при колоректальному раку (КРР) із застосуванням патогенетично обґрунтованої корекції порушень, виявлених на підставі комплексного дослідження біохімічних показників у плазмі крові пацієнтів.

Матеріал та методи дослідження. Дане клінічне дослідження було проведено на базі Комунального закладу Київської обласної ради «Київський обласний онкологічний диспансер» (КЗ КОР КООД), що згідно договору є клінічною базою кафедри гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Обстежені пацієнти лікувалися у відділеннях онкохірургії, хіміотерапії, гематології даного закладу.

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).

Матеріалом для дослідження служила плазма крові 445 пацієнтів (228 чоловіків і 217 жінок), серед яких обстежено 53 пацієнти (31 жінка і 22 чоловіків) із ЗДА, вони склали першу (I) групу спостереження та 392 пацієнтів (206 чоловіків (52,55%) та 186 жінок (47,45 %)) із колоректальним раком, перебіг основного захворювання у яких обтяжувався АЗН (друга (II) група спостереження. Серед пацієнтів, що склали другу (II) групу спостереження було 222 осіб (119 чоловіків та 103 жінки) із злоякісними новоутвореннями ободової кишки (шифр МКХ-10 International Classification of Diseases (ICD) under the code C.18), 29 осіб (16 чоловіків та 13 жінок) із злоякісними новоутвореннями ректосигмоідального відділу (шифр МКХ-10 С.19), 138 осіб (82 чоловіків та 56 жінок) із злоякісними новоутвореннями прямої кишки (шифр МКХ-10 С.20), та 3 пацієнти (2 чоловіки та 1 жінка) із злоякісними новоутвореннями анального каналу (шифр МКХ-10 С.21). Вік обстежених від 22 до 79 років. Середній вік пацієнтів становив (63,3 ± 1,2) років. У обстежених пацієнтів при надходженні до стаціонару був наявний анемічний синдром. Наявність колоректального раку III-IV стадії за C.E. Dukes (1956) було визначено гістохімічно. Усі пацієнти обстежені до початку призначення будь-якого лікування.

Ступінь тяжкості перебігу анемії визначали за критеріями запропонованими Національним інститутом раку (США) і виділяли: легкий ступінь анемії – гемоглобін 10 – 12 г/дл; середньо тяжкий – 8 – 10 г/дл; тяжкий – 6,5 – 8 г/дл; такий, що загрожує життю – нижче 6,5 г/дл [7]. Серед пацієнтів із ЗДА легкий ступінь тяжкості перебігу діагностували у 19 осіб, середній - у 15, тяжкий - у 11, такий, що загрожує життю – у 8. Легкий ступінь тяжкості перебігу АЗН при КРР діагностували у 172 хворих (92 чоловіків і 80 жінок), середній - у 114 хворих (66 чоловіків і 48 жінок), тяжкий - у 78 осіб (32 чоловіків і 48 жінок) та такий, що загрожує життю - у 28 хворих (16 чоловіків і 12 жінок). Контрольну групу склали 50 первинних донорів крові, які не мали в анамнезі

вказівок на онкологічні чи хронічні запальні захворювання.

Визначення вмісту вільної фракції гепарину (ВГН) у плазмі крові обстежених здійснювали фотоколориметричним методом на ФЕК 56-М після попереднього його виділення електрофоретичним шляхом за відповідною методикою [14]. Дослідження вмісту вільних фракцій гістаміну (ВГ) і серотоніну (ВС) у плазмі крові обстежених здійснювали методом флюориметричного аналізу на аналізаторі "БИАН-130"-"БИАН-100" за методикою Б. В. Михайличенка, С. В. Видиборця (1999) [15].

Пацієнти із легким і середньотяжким перебігом анемії (n=286) отримували базисну терапію препаратами заліза внутрішньовенно під контролем показників периферичної крові; пацієнти з тяжким перебігом АЗН (n=78) отримували підшкірно, окрім внутрішньовенного введення препаратів заліза, препарат еритропоетину і пацієнти з анемією, що загрожувала життю (n=28), окрім препаратів заліза і еритропоетину отримували трансфузії еритроцитів. Частина пацієнтів (IIA група спостереження) із АЗН при КРР залежно від терапії, до якої окрім базисної терапії додатково отримували препарат аргініну глутамат, що є добре відомий і зарекомендував себе як гепатопротектор, що є позитивним у даній клінічній ситуації, і завдяки своєму складу, спричинює як антигіпоксичну, так і мембраностабілізуючу дію. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel XP.

Результати дослідження та їх обговорення. Дані щодо показників вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові первинних донорів крові (контрольна група) наведено в **табл. 1.**

Отримані дані біохімічних параметрів крові щодо вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові первинних донорів нами використовувалися як контрольні, при проведенні порівняльного аналізу.

Біохімічні показники вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові до початку призначення лікування хворих на КРР із АЗН легкого ступеню важкості перебігу наводимо в **табл. 2**.

Як видно із **табл. 2**, до початку призначення лікування у пацієнтів із АЗН легкого перебігу при КРР мало місце достовірне збільшення показників вмісту вільного гепарину (ВГП), ВГ, ВС у плазмі крові ($p<0,001$), також порушувалося співвідношення ВГ:ВС порівняно із значеннями у групі контролю ($p<0,05$), що свідчило як про посилене вивільнення гепарину, гістаміну і серотоніну із депо, так і про порушення процесів інактивації означених біологічно активних речовин.

Біохімічні показники вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові до початку призначення лікування хворих на КРР із АЗН середнього ступеню важкості перебігу наводимо в **табл. 3**.

Як видно із даних **табл. 3**, у хворих на КРР із середнім ступенем тяжкості перебігу АЗН мали місце більш суттєві порушення вмісту в плазмі крові речовин, що вивчалися, порівняно із пацієнтами з легким ступенем важкості перебігу анемії.

Біохімічні показники вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові до початку призначення лікування хворих на КРР із АЗН важкого ступеню перебігу наводимо в **табл. 4.**

Як видно із **табл. 4**, до початку призначення лікування у пацієнтів із АЗН важкого перебігу при КРР мало місце достовірне збільшення показників вмісту ВГП, ВГ, ВС у плазмі крові порівняно із контрольною групою і хворими із АЗН легкого і середнього ступеню важкості, а також порушувалося співвідношення ВГ:ВС ($p<0,001$), що могло свідчити про більш глибокі порушення вивільнення

Таблиця 1 – Вміст ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові здорових осіб (M±m)

Вивчений показник, одиниця виміру	Всього (n=50)	Чоловіки (n=29)	Жінки (n=21)	Достовірність різниці (p)
Вміст ВГН, (мкг/г)	21,28±0,51	21,41±0,75	20,96±1,15	p>0,1
Вміст ВГ, (нмоль/г)	1,45±0,14	1,45±0,16	1,46±0,30	p>0,1
Вміст ВС, (нмоль/г)	0,59±0,05	0,59±0,09	0,57±0,07	p>0,1
Коефіцієнт ВГ : ВС	2,78±0,25	2,79±0,30	2,76±0,49	p>0,1

Примітка: p – достовірність різниці між показниками залежно від статі.

Таблиця 2 – Вміст ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові хворих із АЗН при КРР (легкий перебіг) та визначення коефіцієнтів їхнього співвідношення у період до призначення лікування (M±m)

Вивчений показник, од. виміру	Всього (n=172)	Чоловіки (n=92)	Жінки (n=80)	Достовірність різниці (p)
Вміст ВГН, (мкг/г)	26,04±0,35	26,17±0,61	26,09±0,41	$p_1>0,1$ $p_2<0,001$
Вміст ВГ, (нмоль/г)	3,24±0,77	3,35±0,39	3,17±0,52	$p_1>0,1$ $p_2<0,001$
Вміст ВС, (нмоль/г)	1,59±0,04	1,65±0,23	1,54±0,08	$p_1>0,1$ $p_2<0,001$
Коефіцієнт ВГ:ВС	2,04±0,03	2,03±0,08	2,06±0,07	$p_1>0,1$ $p_2<0,001$

Примітки: p_1 – достовірність різниці між показниками залежно від статі; p_2 – достовірність різниці між показниками порівняно із контрольною групою.

Таблиця 3 – Вміст ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові хворих із АЗН (середній ступінь важкості перебігу) при КРР та визначення коефіцієнтів їхнього співвідношення у період до призначення лікування (M±m)

Вивчений показник, од. виміру	Всього (n=114)	Чоловіки (n=66)	Жінки (n=48)	Достовірність різниці (p)
Вміст ВГН, (мкг/г)	28,69±0,39	28,17±0,61	28,74±0,41	p_1>0,1 p_2<0,001 p_3<0,001
Вміст ВГ, (нмоль/г)	3,84±0,75	3,85±0,64	3,83±0,52	p_1>0,1 p_2<0,001 p_3<0,001
Вміст ВС, (нмоль/г)	1,68±0,02	1,75±0,21	1,59±0,07	p_1>0,1 p_2<0,001 p_3<0,001
Коефіцієнт ВГ:ВС	2,29±0,04	2,20±0,08	2,41±0,07	p_1>0,1 p_2<0,001 p_3<0,001

Примітки: p_1 – достовірність різниці між показниками залежно від статі; p_2 – достовірність різниці між показниками порівняно із контрольною групою; p_3 – достовірність різниці між показниками порівняно із групою пацієнтів, у яких був легкий перебіг АЗН.

Таблиця 4 – Вміст ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові хворих із АЗН (важкий перебіг) при КРР та визначення коефіцієнтів їхнього співвідношення у період до призначення лікування (M±m)

Вивчений показник, од. виміру	Всього (n=78)	Чоловіки (n=32)	Жінки (n=46)	Достовірність різниці (p)
Вміст ВГН, (мкг/г)	36,49±0,37	37,01±0,64	36,14±0,15	p_1>0,1 p_2<0,001 p_3<0,001 p_4<0,001
Вміст ВГ, (нмоль/г)	5,11±0,15	5,15±0,64	5,03±0,51	p_1>0,1 p_2<0,001 p_3<0,001 p_4<0,001
Вміст ВС, (нмоль/г)	1,64±0,02	1,71±0,11	1,51±0,08	p_1>0,1 p_2<0,001 p_3<0,001 p_4<0,001
Коефіцієнт ВГ:ВС	3,11±0,08	3,01±0,05	3,33±0,09	p_1>0,1 p_2<0,001 p_3<0,001 p_4<0,001

Примітки: p_1 – достовірність різниці між показниками залежно від статі; p_2 – достовірність різниці між показниками порівняно із контрольною групою; p_3 – достовірність різниці між показниками порівняно із групою пацієнтів, у яких був легкий перебіг АЗН; p_4 – достовірність різниці між показниками порівняно із групою пацієнтів, у яких був перебіг АЗН середнього ступеню важкості.

гепарину, гістаміну і серотоніну із депо, і про порушення процесів інактивації означених біологічно активних речовин.

Біохімічні показники вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові до початку призначення лікування хворих на КРР із АЗН, перебіг якої загрожував життю, наводимо в **табл. 5**.

Як видно із **табл. 5**, до початку призначення лікування у пацієнтів із АЗН важкого перебігу, що загрожував життю при КРР, мало місце достовірне збільшення показників вмісту ВГП, ВГ, ВС у плазмі крові порівняно із контрольною групою і хворими із АЗН легкого, середнього і важкого ступеню важкості, а також порушувалося співвідношення ВГ:ВС (p<0,001), що могло свідчити про більш глибокі порушення як вивільнення гепарину, гістаміну і серотоніну із депо, так і про порушення процесів інактивації означених біологічно активних речовин. Звертає увагу факт, що коефіцієнт співвідношення ВГ:ВС у даної групи хворих зменшувався, порівняно із його значеннями у пацієнтів із важким перебігом.

Гіпоксія є типовим патологічним станом, що завжди супроводжує анемічний синдром. Звісно, що правомірним буде припущення про важливе значення патофізіологічних зрушень вмісту в плазмі крові гістаміну, серотоніну і гепарину у пацієнтів із колоректальним раком, що супроводжується розвитком анемії злоякісного новоутворення. Особливе значення, на наш погляд, має приділятися корекції виявлених вторинних метаболічних порушень на етапі підготовки пацієнтів до послідуючого лікування. Оскільки така корекція має бути окремим етапом лікування пацієнта.

Наразі основними методами лікування анемії при онкологічних захворюваннях, зокрема тієї, що обумовлена хіміотерапією, є трансфузії середовищ, що містять еритроцити і/або призначення препаратів еритропоетину, що стимулюють еритропоез у комбінуванні (чи без) з препаратами заліза для парентерального (довенного) введення.

Враховуючи все вищезазначене, цілком очевидні причини, а саме - виявлені нами вторинні порушення обміну серотоніну, гістаміну, гепарину, що

Таблиця 5 – Вміст ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові хворих із АЗН (важкий перебіг, що загрожував життю) при КРР та визначення коефіцієнтів їхнього співвідношення у період до призначення лікування (M±m)

Вивчений показник, од. виміру	Всього (n=28)	Чоловіки (n=16)	Жінки (n=12)	Достовірність різниці (p)
Вміст ВГН, (мкг/г)	41,03±1,31	39,97±1,69	42,19±2,43	p_1>0,1 p_2 <0,001 p_3<0,001 p_4<0,001 p_5<0,001
Вміст ВГ, (нмоль/г)	5,46±0,48	5,45±0,39	5,47±0,59	p_1>0,1 p_2 <0,001 p_3<0,001 p_4<0,001 p_5<0,001
Вміст ВС, (нмоль/г)	2,49±0,19	2,45±0,29	2,44±0,07	p_1>0,1 p_2 <0,001 p_3<0,001 p_4<0,001 p_5<0,001
Коефіцієнт ВГ:ВС	2,19±0,07	2,22±0,05	2,24±0,08	p_1>0,1 p_2 <0,001 p_3<0,001 p_4<0,001 p_5<0,001

Примітки: p_1 – достовірність різниці між показниками залежно від статі; p_2 – достовірність різниці між показниками порівняно із контрольною групою; p_3 – достовірність різниці між показниками порівняно із групою пацієнтів, у яких був легкий перебіг АЗН; p_4 – достовірність різниці між показниками порівняно із групою пацієнтів, у яких був перебіг АЗН середнього ступеню важкості; p_5 – достовірність різниці між показниками порівняно із групою пацієнтів, у яких був важкий перебіг АЗН.

Таблиця 6 – Вміст ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові хворих на АЗН при КРР після проведеного лікування із застосуванням глутамату аргініну (M±m)

Вивчений показник, од. виміру	Пацієнти ІА групи (n=180)	Пацієнти ІБ групи (n=212)	Достовірність різниці (p)
Вміст ВГН, (мкг/г)	23,54±0,51	27,83±0,51	p_1>0,1 p_2<0,001 p_3<0,05
Вміст ВГ, (нмоль/г)	1,74±0,18	2,84±0,38	p_1>0,1 p_2 <0,001 p_3<0,01
Вміст ВС, (нмоль/г)	1,21±0,10	1,45±0,11	p_1>0,1 p_2<0,001 p_3<0,05
Коефіцієнт ВГ: ВС	1,43±0,04	1,96±0,05	p_1>0,1 p_2<0,001 p_3<0,05

Примітки: p_1 – достовірність різниці між показниками залежно від статі; p_2 – достовірність різниці між показниками порівняно із контрольною групою; p_3 – достовірність різниці між показниками ІІА і ІІБ груп пацієнтів.

проявлялись достовірним підвищенням їх вмісту у плазмі крові пацієнтів із АЗН при КРР, ми припустили необхідність застосування у комплексі лікувальних заходів препарату, що здатен спричинювати антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, протинабрякову дію. Оскільки таких робіт у доступній нам науковій літературі ми не зустріли, було вирішено на підставі уточнення стану обміну серотоніну, гістаміну, гепарину у плазмі крові пацієнтів із АЗН при КРР, підвищити ефективність їх лікування шляхом удосконалення схеми медикаментозної терапії.

Як ми зазначали вище, всі пацієнти із АЗН при КРР були розподілені на дві підгрупи залежно від включення до базисної терапії додатково аргініну глутамату, який спричинює як антигіпоксичну, так і мембраностабілізуючу дію. Було сформовано групу пацієнтів, які отримували означений препарат (ІІА, (n=180, чоловіків 98 осіб і жінок - 82) і група пацієнтів, які отримували тільки базисну терапію (ІІБ, (n=212, чоловіків 108 осіб і жінок - 104).

Результати дослідження ефективності застосування препарату аргініну глутамат у терапії пацієнтів із АЗН при КРР на етапі підготовки до подальшого лікування наводимо у **табл. 6.**

Як видно із **табл. 6**, у пацієнтів ІІА групи після включення до супровідної терапії аргініну глутамату, який призначали на початку лікування по 0,25 г внутрішньо, тричі на день після прийому їжі, впродовж 14 днів, через 2 тижні достовірно зменшувалися показники ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові (p<0,05), нормалізувалося співвідношення ВГ: ВС у плазмі крові (p<0,05), що було непрямим свідченням зменшення виразності інтоксикаційного синдрому у пацієнтів ІІА групи.

Останнім часом увага дослідників прикута до проблеми нових аспектів у розвитку анемічного синдрому при захворюваннях, що супроводжуються хронічним запаленням і злоякісних новоутвореннях [16-19]. Вивчаються питання вторинних метаболічних порушень при різних захворюваннях, що поєднуються із АЗН, зокрема особливості гліколітичних процесів, оскільки стало відомо, що для пухлинних клітин властиві зміни енергетичного, білкового, вуглеводного і жирового обміну [3-5]. Досліджуються

особливості змін периферичної крові і обміну заліза при АЗН [20, 21]. Продемонстрована роль феритину і трансферину як білків гострої фази і неможливість використання їх показників при диференційній діагностиці АЗН і залізодефіцитної анемії [20, 22].

Наразі основними методами лікування анемічного синдрому при захворюваннях, що супроводжуються хронічним запаленням і злоякісних новоутвореннях є призначення препаратів заліза для парентерального (довенного) введення, препаратів еритропоетину, трансфузій середовищ, що містять еритроцити [23, 24]. Враховуючи патофізіологічні зсуви у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями, особливо фактів активації процесів оксидативного стресу, біологічно активних речовин, що відіграють негативну роль у формуванні синдрому ендогенної інтоксикації при означених захворюваннях – цілком очевидною є потреба у розробці додаткових технологій лікування лікарськими препаратами, що спричинюють антигіпоксичну та мембраностабілізуючу дію.

Впроваджена авторами дослідження в практику технологія лікування пацієнтів із анемією злоякісного новоутворення при колоректальному раку полягає у додатковому призначенні до базисної терапії препарату аргініну глутамату, що спричинює як антигіпоксичну, так і мембраностабілізуючу дію достовірно сприяє нормалізації вторинних метаболічних порушень обміну гістаміну, серотоніну і гепарину, достовірно покращує результати і, на наш погляд, має добру перспективу.

Висновки

1. Анемія злоякісного новоутворення при колоректальному раку супроводжується достовірним збільшенням вмісту вільних фракцій гепарину, гістаміну, серотоніну та показника співвідношення вмісту вільного гістаміну до серотоніну в плазмі крові ($p < 0,05$).
2. Призначення до базисної терапії препарату аргініну глутамату, що спричинює антигіпоксичну, мембраностабілізуючу дію, достовірно сприяє нормалізації вторинних метаболічних порушень обміну гістаміну, серотоніну і гепарину у пацієнтів із анемією злоякісного новоутворення при колоректальному раку ($p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень. Планується подальше дослідження особливостей вторинних метаболічних порушень у пацієнтів із анемією злоякісного новоутворення при колоректальному раку на різних стадіях перебігу захворювання для оптимізації лікувальної тактики та своєчасної корекції виявлених зсувів.

References

1. Tymchenko A, Zalessky V. Reguliatornoe vlijanie vospaleniya na kostno-mozgovoe krovotvorenie: gerontologicheskie i onkologicheskie aspekty [Regulatory Impact of Inflammation on Hematopoiesis in Bone Marrow: Aging and Cancer Aspects]. *Laboratornaja diagnostika. Vostochnaya Evropa*. 2019; 8(2): 237-248. [Russian]
2. Berezhnaya NM. *Semeystva interleykinov; biologiya i onkogenes* [The families of interleukins: Biology and onkogenesis]. K: Naukova dumka; 2013. 576 p. [Russian]
3. Borysenko D, Vydyborets S. Soderzhanie glukozy v erytrozytah pazientov s anemiej zlokachestvennogo novoobrazovaniya pri urotelialnom rake mochevogo puzyria [The contents of glucose in erythrocytes of patients with anemia of malignant neoplasm in urothelial cancer of the urinary bladder]. *Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaya Evropa*. 2020; 6(3): 319-323. [Russian]
4. Borysenko D, Vydyborets S. Soderzhanie molochnoj kysloty v erytrozytah pazientov s anemiej zlokachestvennogo novoobrazovaniya pri urotelialnom rake mochevogo puzyria [The contents of lactic acid in erythrocytes of patients with anemia of malignant neoplasm in urothelial cancer of the urinary bladder]. *Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaya Evropa*. 2020; 6(2): 179-188. [Russian]
5. Borysenko D, Vydyborets S. Diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie soderzhaniia glukozo-6-fosfatdegidrogenazy v erytrozytah pazientov s anemiej zlokachestvennogo novoobrazovaniya pri urotelialnom rake mochevogo puzyria [Diagnostic and prognostic value of the contents of glucose-6-phosphatdegidrogenase in erythrocytes of patients with anemia of malignant neoplasm in urothelial cancer of the urinary bladder]. *Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaya Evropa*. 2020; 6(1): 24-34. [Russian]
6. Vydyborets SV, Andriiaka AO. Fiziologichna rol gepsidinu jak zentralnogo regulyatora meabolizmu zaliza (oglyad literatury) [The physiological role of hepcidin as a central regulator of iron metabolism (literature review). *Simejna medyzyna. Family medicine*. 2017; 1(69): 154-157. [Ukrainian]. doi: 10.30841/2307-5112.1(69).2017.103346
7. Greer JP, Arber DA, Glader B, Eds. *Wintrobe's clinical hematology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 2278 p.
8. Andriiaka A. Mechanisms of anemia formation in colorectal cancer, its clinical and laboratory characteristics. *SWorld journal (Bulgaria).* 2021; 8(3): 59-65.
9. Fedorenko ZP, Kolesnik OO, Gulak IO, Ryzhov AY, Sumkina OV. Kolorektalnyi rak v Ukraini: epidemiologichni ta organizatsijni aspekty problemy [Colorectal cancer in Ukraine: the epidemiological and organizational

aspects of the problem]. *Prakticna onkologia. Practical oncology.* 2019; 2: 9-16. [Ukrainian]. doi: 10.22141/2663-3272.2.2.2019.176026

10. Linchevskii OV, Kovaliov OO, Kolesnyk OO, Beznosenko AP. Zlojakisni novoutvorennja v Ukraini (analityko-statystychnyi dovidnyk) [Malignant neoplasms in Ukraine (analytical and statistical reference book)]. *Praktycna onkologia. Practical Oncology.* 2019; 2: 59-118. [Ukrainian]. doi: 10.22141/2663-3272.2.2.2019.176034
11. Luniova GG, Ed. *Klinichna biochimiia* [Clinical Biochemistry]. Handbook. K: Atika; 2013. 1156 p. [Ukrainian]
12. Halem E, El Banna N, Huang ME. Multifaceted roles of glutathione and glutathione-based systems in carcinogenesis and anticancer drug resistance. *Antioxid Redox Signal.* 2017 Nov 20; 27(15): 1217-1234. PMID: 28537430. doi: 10.1089/ars.2017.7134
13. Corso CR, Asso A. Glutathione system in animal model of solid tumors: from regulation to therapeutic target. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Aug; 128: 43-57. PMID: 29958630. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.05.014
14. Mykhailychenko B, Vydyborets S. Metod kil'kisnogo vyznatshennia geparynu v biosubstratah [Method of quantative determination of heparin in biological speciments]. *Laboratorna diagnostika*. 2000; 4: 53-56. [Ukrainian]
15. Mikhailichenko BV, Vydyborets SV. Metod odnochasnogo fluorymetrychnogo vyznachennja biogennych aminiv v analizovanij probi biosubstratu [The metod of simultaneousfluorimetric assay of biogenic amines in biological speciments]. *Laboratorna diagnostika*. 1999; 2: 58-61. [Ukrainian]
16. Rybina O, Gubkin A, Sakhin V, Rukavitsyn O. Anemicheskij syndrome v gastroenterologicheskoj practike [Anemic syndrome in gastroenterological diseases: problems and solutions]. *Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaya Evropa*. 2020; 6(3): 357-371. [Russian]
17. Sakhin VT, Kryukov EV, Rukavitsyn OA. Anemiya hronicheskih zabolevanij – osobennosti patogeneza i popytka klasifikacii [Anemia of chronic diseases – features of pathogenesis and an attempt of classification]. *Pacific Medical Journal*. 2019; 1: 33-37. [Russian]
18. Weiss G, Ganz T, Goodnungh LT. Iron metabolism and its disorders. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019; 133(1): 40-50. PMID: 30401705. PMCID: PMC6536698. doi: 10.1182/blood-201806-856500
19. Zhang J. Efficacy and safety of iron therapy in patients with chronic heart failure and iron deficiency: A systematic review and meta-analysis based on 15 randomized controlled trails. *Postgraduate Medical Journal*. 2020; 96(1142): 1664-1672. PMID: 32843482. doi: 10.1136/postgradmedj-2019-137342
20. Borysenko D, Vydyborets S. The main parameters of iron metabolism in patients with urotlial bladder cancer at different development stages of malignant neoplasm anemia. *Scientific journal of Polonia university*. 2020; 43(6): 247-255. doi: 10.23856/4332
21. Gordienko AV, Sakhin VT, Kryukov EV, Sotnikov AV, Rukavitsyn O. Znachenie obmena zheleza, gepcidina i rastvorimogo receptora transferrina v patogeneze anemii u pacientov, stradayushchih zlokachestvennymi novoobrazovaniyami [Significance of the exchange of iron, hepcidin, and soluble transferring receptor in the pathogenesis of anemia in patients with malignant neoplasms]. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018; 63(3): 91-94. [Russian]. doi: 10.17816/brmma12258
22. Popovych M. Zhelezo defizitnaja anemija: ozenka statusa zheleza v organizme po urovnju syvorotochnogo ferritina s uchetom rekomendazij VOZ (2020) [Iron deficiency anemia: Assesment of iron status in the human body by serum ferritin level, taking into account WHO Recommendations (2020)]. *Hematology. Transfusiology. Vostochnaja Evropa*. 2020; 6(4): 479-488. [Russian]
23. Gonzalez-Costello G. Use intravenous iron in patients with iron deficiency and chronic heart failure: Real world evidence. *Eur J Int Med*. 2020; 80: 91-98. PMID: 32439287. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.031
24. Martin-Malo A. (Differences between of iron in patients with iron deficiency in chronic heart failure patients. *ESC Heart Failure*. 2019; 6(2): 241-253. PMID: 30694615. PMCID: PMC6437426. doi: 10.1002/ehf2.12400

УДК 616-006+34:577.2

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЕЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Андрияка А. А.

Резюме. *Цель*. Оптимизировать лечебную тактику у пациентов с анемией злокачественного новообразования при колоректальном раке с учетом вторичных метаболических нарушений.

Материал и методы. Материалом для исследования служила плазма крови 445 пациентов (228 мужчин и 217 женщин), среди которых обследовано 53 пациента (22 мужчины и 31 женщины) с железодефицитной анемией, они составили первую (I) группу наблюдения и 392 пациента (206 мужчин (52,55%) и 186 женщин (47,45 %)) с колоректальным раком, течение основного заболевания у которых сопровождалось анемией злокачественного новообразования (вторая (II) группа. Среди пациентов, которые составили вторую (II) группу было 222 лиц (119 мужчин и 103 женщины) со злокачественными

новообразованиями ободочной кишки (шифр МКХ-10 International Classification of Diseases (ICD) under the code C.18), 29 лиц (16 мужчин и 13 женщин) со злокачественными новообразованиями ректосигмоидального отдела (шифр МКХ-10 С.19), 138 пациентов (82 мужчин и 56 женщин) со злокачественными новообразованиями прямой кишки (шифр МКХ-10 С.20), и 3 пациента (2 мужчин и 1 женщина) со злокачественными новообразованиями анального канала (шифр МКХ-10 С.21). Средний возраст пациентов составлял (63,3±1,2) лет. Определение содержания свободной фракции гепарина в плазме крови осуществляли фотоколориметрическим методом на ФЕК 56-М после предварительного его выделения электрофоретическим путем по соответствующей методике (Б. В. Михайличенко, С. В. Выдыборец (2000)). Исследование содержания свободных фракций гистамина (СГ) и серотонина (СС) в плазме крови осуществляли методом флуориметрического анализа на анализаторе “БИАН-130”-“БИАН-100” по методике Б. В. Михайличенка, С. В. Выдыборца (1999).

Результаты. До начала лечения у пациентов с анемией злокачественного новообразования независимо от течения при колоректальном раке имело место достоверное увеличение показателей содержания свободных фракций гепарина, гистамина и серотонина в плазме крови ($p<0,001$), также нарушалось соотношение СГ:СС по сравнению со значениями в группе контроля ($p<0,05$), что свидетельствовало как об усиленном высвобождении гепарина, гистамина и серотонина из депо, так и нарушении процессов инактивации изученных биологически активных веществ.

Учитывая выявленные вторичные нарушения обмена серотонина, гистамина, гепарина, что проявлялось достоверным повышением их содержания в плазме крови пациентов с анемией злокачественного новообразования при колоректальном раке, предположили необходимость применения в комплексе лечебных мероприятий препарата, с антигипоксическим, мембраностабилизирующим, противоотечным действием.

Выводы. Назначение дополнительно к базисной терапии аргинина глутамата, который действует как антигипоксант, мембраностабилизатор достоверно нормализует вторичные метаболические нарушения содержания гистамина, серотонина и гепарина в плазме крови при анемии злокачественного новообразования у пациентов с колоректальным раком.

Ключевые слова: колоректальный рак, анемия злокачественного новообразования, свободный серотонин, свободный гепарин, свободный гистамин, плазма крови.

UDC: 616-006+34:577.2

Optimization of Diagnosis of Secondary Metabolic Disorders and Treatment Tactics in Patients with Malignant Neoplasm Anemia in Colorectal Cancer

Andriiaka A. O.

Abstract. *The purpose of the study* was to study the content of free fraction of heparin, histamine and serotonin in plasma of peripheral venous blood of patients with malignant neoplasm anemia in colorectal cancer, depending on the severity of anemia.

Materials and methods. The material for the study was the blood plasma of 445 patients (228 men and 217 women). Among them, 53 patients (31 women and 22 men) with iron deficiency anemia were examined and included in the first observation group (I) and 392 patients (206 men (52.55 %) and 186 women (47.45 %)) with colorectal cancer whose course of the underlying disease was burdened with malignant neoplasm anemia (ICD-10 code: D63.0) were included in the second observation group (II). Among the patients in the second (II) observation group, there were 222 individuals (119 men and 103 women) with malignant neoplasms of the colon (ICD-10 code: C.18), 29 individuals (16 men and 13 women) with malignant neoplasms of the rectosigmoid junction (ICD-10 code: C.19), 138 individuals (82 men and 56 women) with malignant neoplasms of the rectum (code ICD-10 C.20) and 3 patients (2 men and 1 woman) with malignant neoplasms of the anus (ICD-10 code: C.21). The mean age of the patients was 63.3 ± 1.2 years old. The plasma level of free fraction of heparin of the examined patients was determined using the photocolorimetric method on photoelectric colorimeter 56-M after its preliminary isolation by electrophoretic method according to the appropriate procedure (B. V. Mykhailychenko, S. V. Vydyborets (2000)). The plasma level of free histamine and serotonin of the examined patients was studied using the method of fluorometric analysis on the analyzer “BIAN-130”-“BIAN-100” according to the procedure of B. V. Mykhailychenko, S. V. Vydyborets (1999).

Results and discussion. It was found that prior to the initiation of treatment in patients with malignant neoplasm anemia, regardless of the course of colorectal cancer, there was a significant increase in the plasma level of free fraction of heparin, histamine, serotonin ($p < 0.001$); the ratio of free histamine to free serotonin was also changed in comparison with the values in the control group ($p < 0.05$), which indicated both an increased release of heparin, histamine and serotonin from the depot, and an impaired inactivation processes of these biologically active substances.

Considering all of the above and the quite obvious reasons, namely, the secondary metabolic disorders of serotonin, histamine, heparin which manifested by a significant increase in their plasma level of patients with malignant neoplasm anemia in colorectal cancer, we suggested the need to use a medicinal product in a complex of therapeutic measures which can cause antihypoxic, membrane stabilizing and anti-edema action.

Conclusion. Malignant neoplasm anemia in colorectal cancer is accompanied by significant changes in the metabolism of biologically active substances – free fraction of heparin, histamine, serotonin, and the ratio of free histamine to serotonin. It was correctly concluded that in addition to the baseline therapy the administration of arginine glutamate which causes both antihypoxic and membrane-stabilizing action, reliably contributes to the normalization of secondary metabolic disorders of histamine, serotonin and heparin metabolism in malignant neoplasm anemia in patients with colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer, anemia in neoplastic disease, free histamine, free serotonin, free heparin, blood plasma.

ORCID and contributionship:
Artem O. Andriiaka: 0000-0003-4562-5680 [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
Artem O. Andriiaka
Kyiv, Shupyk National Healthcare University of Ukraine,
Department hematology and transfusiology,
9, Dorogozhytskaya Str., Kyiv 04112, Ukraine
tel: +380 63 719 54 90, e mail: aandriiaka_0806@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/jmbs06.05.151
УДК 616.62-006.6-091.8-036-037-07
Борисенко Д. А.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СОДЕРЖАНИЯ 2,3-ДИФОСФОГЛИЦЕРАТА В ЭРИТРОЦИТАХ ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЕЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ ПРИ РАКЕ МОЧЕПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Национальный университет охраны здоровья Украины имени П. Л. Шупика, Киев, Украина

Цель исследования – изучить содержание 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах периферической венозной крови пациентов с анемией злокачественного новообразования при уротелиальном раке мочевого пузыря и раке предстательной железы в зависимости от степени тяжести анемии, оценить возможное диагностическое и прогностическое значенние изученного показателя.

Материалы и методы. Обследовано 96 пациентов (64 мужчин и 32 женщины) с уротелиальным раком мочевого пузыря, среди которых было 39 пациентов (28 мужчин и 11 женщин), течение основного заболевания у которых не сопровождалось наличием анемии; 57 пациентов (36 мужчин и 21 женщин), течение основного заболевания у которых было отягощено анемией злокачественного новообразования; 48 мужчин с раком предстательной железы, у которых течение болезни не было осложнено анемией злокачественного новообразования (19 мужчин); 29 мужчин, у которых диагностировали анемию злокачественного новообразования. Возраст обследованных от 22 до 79 лет. Все пациенты были обследованы после верификации диагноза и до начала какого-либо лечения. Содержание 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах периферической венозной крови определяли по методике И. С. Лугановой, М. Н. Блинова (1975).

Результаты. Изучено содержание 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах периферической венозной крови пациентов с анемией злокачественного новообразования вследствие уротелиального рака мочевого пузыря и рака предстательной железы. Установлено, что анемия злокачественного новообразования у пациентов с уротелиальным раком мочевого пузыря и раком предстательной железы сопровождается увеличением изученного показателя ($p < 0,05$). В статье обсуждаются возможные причины и патогенетические механизмы выявленных изменений.

Выводы. У пациентов с уротелиальным раком мочевого пузыря и раком предстательной железы происходит разбалансирование энергетического обмена в эритроцитах, что проявляется увеличением показателя содержания 2,3-ДФГ.

Ключевые слова: 2,3-дифосфоглицерат, эритроциты, анемия злокачественного новообразования, рак, мочевой пузырь, предстательная железа.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Научная работа проведена в рамках НИР кафедры гематологии и трансфузиологии Национального университета охраны здоровья Украины имени П.Л. Шупика «Изучение закономерностей формирования и усовершенствования методов диагностики, лечения хронических миелопролиферативных, лимфопролиферативных заболеваний и депрессий кроветворения, оптимизация их лечения и трансфузиологического обеспечения», № гос. регистрации 0115U002159.

Введение. Ежегодно в мире онкологические заболевания диагностируют у более 6 млн людей, из них более 4 млн умирают от указанных заболеваний, что составляет приблизительно 10% от общей смертности в человеческой популяции [1]. Показатель онкологической заболеваемости в последние годы в Украине, как и во всем мире, характеризуется постепенным увеличением, число впервые выявленных пациентов составляет 304-308 на 100 тыс. жителей.

Рак мочевого пузыря (РМП) среди онкологических заболеваний мочевыделительной системы занимает второе место в мире после рака предстательной железы (РПЖ) [1, 2]. В США РПЖ занимает лидирующие позиции среди всех новообразований у мужчин [3, 4, 5]. Высокая заболеваемость РПЗ среди мужчин стран Карибского бассейна, Западной Африки, Западной Америки - 79,8; 61,8 и 60,1 на 100 тыс. населения соответственно. Низкую заболеваемость РПЗ отмечают в разных регионах Юго-Восточной и Юго-Западной Азии (10,5 и 4,5 на 100 тыс. населения соответственно). В странах Европы ежегодно регистрируют более 85 тыс. новых случаев РПЗ, что составляет приблизительно 11-12% всех злокачественных образований у мужчин [2, 6, 7].

Течение РМП и РПЖ может сочетаться с анемией, которая может быть самостоятельным заболеванием или возникать как осложнение. Угнетение крветворения обычно возникает на поздних стадиях онкоурологических заболеваний, особенно

в терминальной стадии РПЖ из-за метастазов в кости и применения лучевой терапии. В последнее время значительно изменились представления о патогенезе анемии при заболеваниях опухолевого генеза, и лечебная тактика. Основными моментами в патогенезе анемии при опухолях считают: прогрессирование опухолевого процесса, наличие оксидативного стресса и увеличение содержания цитокиновых факторов, угнетающих процессы пролиферации клеток-предшественниц миелопоэза в костном мозге, явлений гемолиза, спленомегалии, геморрагического синдрома, гемодилюции, неэффективного эритропоэза, возникновение функционального дефицита железа, каскада нарушений регуляции обмена железа в организме пациента, ключевым звеном в котором считают изменения синтеза гепсидина [8, 9]. Получены новые обнадеживающие факты коррекции глубоко выраженого анемического синдрома у пациентов старших возрастных групп, для которых свойственно наличие коморбидности, которая, в свою очередь, затрудняет определение его основного патогенетического механизма.

Показано, что при дефиците железа, нарушается функциональное состояние эритроцитов периферической крови, происходит изменение активности ряда ферментов, что приводит к различным метаболическим нарушениям [10]. Известно, что для опухолевых клеток характерно более интенсивное течение метаболических процессов [11, 12]. Гликолитический путь окисления глюкозы является главным поставщиком энергии в клетках. Интенсивность гликолитических реакций в эритроцитах зависит от активности ряда ферментов, прежде всего пусковых, как например, 2,3-дифосфоглицериновая кислота (2,3-ФДГ). 2,3-ФДГ считают универсальным маркером гипоксических состояний [13, 14]. Несмотря на фундаментальную значимость данного вещества, остаются недостаточно изученными метаболические процессы с ее участием в эритроцитах периферической крови при анемии злокачественного новообразования (АЗН) у пациентов с опухолями мочеполовой системы, что и побудило к проведению соответствующих исследований.

Цель исследования – изучить содержание 2,3-ФДГ в эритроцитах периферической венозной крови у пациентов с АЗН при РМП и РПЖ в зависимости от степени тяжести анемии, оценить возможное диагностическое и прогностическое значение изучаемого показателя.

Материалы и методы исследования. Клиническое исследование проведено на базе Комунального учреждения Киевского областного совета (КУ КОС) «Киевский областной онкологический диспансер», который согласно договору является клинической базой кафедры гематологии и трансфузиологии Национального университета охраны здоровья Украины имени П.Л. Шупика. Обследованные пациенты наблюдались и лечились в отделениях онкохирургии, химиотерапии, гематологии.

Материалом для исследований служила кровь 96 пациентов (64 мужчин и 32 женщины) с уротелиальным раком мочевого пузыря (УРМП), среди которых было 39 пациентов (28 мужчин и 11 женщин), течение основного заболевания у которых не сопровождалось наличием анемии (первая (I) группа наблюдения); 57 пациентов (36 мужчин и 21 женщин), течение основного заболевания у которых было отягощено АЗН (вторая (II) группа); 48 мужчин с РПЖЭ, у которых течение болезни не было осложнено АЗН (19 мужчин) (третья (III) группа); 29 мужчин, у которых диагностировали АЗН (четвертая (IV) группа). Возраст обследованных от 22 до 79 лет. Все пациенты были обследованы после верификации диагноза и до начала какого-либо лечения.

Клинические проявления АЗН у обследованных состояли из общих симптомов анемии, которые были обусловлены гемической гипоксией, признаками эндогенной метаболической интоксикации и сидеропенического синдрома. Все пациенты с легким течением АЗН (100%) жаловались на общую слабость, быструю утомляемость, головокружение, бледность и сухость кожи, снижение памяти, мышечную слабость, периодические боли в области сердца, иногда – наличие артериальной гипотонии. Пациенты со средней и тяжелой степенью тяжести АЗН дополнительно жаловались на одышку при ходьбе и физических загрузках, тахикардию, сонливость днем и бессонницу ночью, выраженную слабость, периодически болевые ощущения в области нижней части живота, дизурические явления.

У больных с АЗН, которая угрожала жизни, наблюдали весь широкий спектр симптомов анемического, сидеропенического и синдрома эндогенной метаболической интоксикации.

Степень тяжести течения анемии определяли в соответствии критериями, предложенными Национальным институтом рака (США, 2010), и выделяли: легкую степень анемии – гемоглобин 10–12 г/дл; среднетяжелый – 8–10 г/дл; тяжелый – 6,5–8 г/дл; угрожающий жизни – ниже 6,5 г/дл [1].

Все исследования проводили согласно основных требований Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицины, Хельсинской декларации, Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований при участии человека (1964 г. с дальнейшими дополнениями, включая версию 2000 г.), и приказа МЗ Украины № 690

от 23.09.2009 г. Пациенты при госпитализации в стационар были обследованы с применением клинических, лабораторных, инструментальных и специальных методов исследований, при необходимости консультировались врачами смежных специальностей. Обследование и лечение больных проводили в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской асоциации (2008), соответствующих приказов МЗ Украины (№ 281 от 01.11. 2000 г., № 355 от 25.09.2002 г., № 356 от 22.05.2009 г. в редакции приказа МЗ Украины № 574 от 05.08.2009 г, № 1118 от 21.12. 2012 г).

У пациентов с УРМП и РПЖ проводили тщательное гистологическое изучение препаратов, при этом учитывали характер границ опухоли с окружающими тканями, выраженность инфильтрации, наличие опухолевых клеток в сосудах, число митозов, в том числе атипичных. Кроме указаного, в опухолях определяли клеточные элементы разной степени зрелости (в %) – низкодифференцированные (НД), умеренно дифференцированные (УД), высокодифференцированные (ВД) клетки. По общепринятым критериям оценивали степень злокачественности и гистологический тип опухоли.

Контрольную группу составили 50 первичных доноров, которые не имели в анамнезе онкологических или хронических воспалительных заболеваниях. Все доноры были обследованы в ГУ «Дорожная станция переливания крови Юго-Западной железной дороги» (2015-2017 гг.) в соответствии с требованиями «Порядка медицинского обследования доноров крови и (или) ее компонентов», утвержденного Приказом МЗ Украины от 01.08.2005 г. № 385 «Об инфекционной безопасности донорской крови и ее компонентов». Данное учреждение также является клинической базой кафедры гематологии и трансфузиологии Национального университета охраны здоровья Украины имени П.Л. Шупика.

Содержание 2,3-ДФГ в эритроцитах периферической венозной крови определяли по методике И. С. Лугановой, М.Н. Блинова (1975) [14].

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи методов вариационной статистики с использованием компьютерной программы Microsoft Excel XP. Достоверность различий оценивали, используя t-коэффициент Стьюдента ($p<0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение. Исследование содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах обследованных контрольной группы продемонстрировало, что данный показатель составлял (11,08±0,45) мкмоль/гНb. Достоверных различий в контрольной группе в зависимости от пола и возраста обследованных ($p>0,05$) не выявлено.

Результаты изучения содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах периферической венозной крови при РМП и РПЖ у обследованных пациентов представлены в **табл. 1, 2**.

Таблица 1 – Показатель содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах периферической венозной крови у пациентов с УРМП и АЗН в зависимости от степени тяжести анемии (M±m), мкмоль/гНb

Группы обследованых, (n)		**Достоверность различий (p)**
УРМП без АЗН (n=39)	**УРМП с сопутствующей АЗН (n=57)**	
12,31±0,36	легкое течение анемии (n=29) 12,98±0,55	$p_1< 0,05$ $p_2> 0,05$ $p_4> 0,05$ $p_5< 0,05$ $p_6< 0,05$
	анемия средней тяжести (n=12) 13,60±0,41	$p_1< 0,05$ $p_2< 0,05$ $p_3> 0,05$ $p_5< 0,05$ $p_6< 0,01$
	тяжелое течение анемии (n=10) 14,08±0,73	$p_1< 0,05$ $p_2< 0,05$ $p_3< 0,05$ $p_4< 0,05$ $p_6< 0,01$
	анемия, угрожающая жизни (n=6) 13,01±0,45	$p_1< 0,01$ $p_2< 0,01$ $p_3< 0,05$ $p_4< 0,01$ $p_5> 0,05$

Примечания: p_1 – достоверность различий по сравнению с показателями в контрольной группе; p_2 – достоверность различий по сравнению с показателями у пациентов группы УРМП без АЗН; p_3 – достоверность различий по сравнению с показателями у пациентов с УРМП с легким течением анемии; p_4 – достоверность различий по сравнению с показателями у пациентов с УРМП со средней тяжестью течения анемии; p_5 – достоверность различий по сравнению с показателями у пациентов с УРМП с тяжелым течением анемии; p_6 – достоверность различий по сравнению с показателями у пациентов с УРМП с угрожающим жизни течением анемии.

Показатель содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах пациентов с УРМП без АЗН был достоверно выше, чем у лиц контрольной группы ($p<0,05$). Установлены аналогичные изменения содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах пациентов с РПЖ без АЗН (показатель был достоверно выше, чем у лиц контрольной группы ($p<0,05$).) Как показал дальнейший анализ выявленных изменений, в группах пациентов с АЗН при УРМП и РПЖ наблюдали достоверное увеличение показателя содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах по сравнению с пациентами

Таблица 2 – Показатель содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах периферической венозной крови у пациентов с РПЖ и АЗН в зависимости от степени тяжести анемии (M±m), мкмоль/гHb

Группы обследованых, (n)		Достоверность различий (p)
РПЖ без АЗН (n=19)	**РПЖ с сопутствующей АЗН (n=29)**	
12,31±0,36	легкое течение анемии (n=11) 12,91±0,36	p_1< 0,05 p_2> 0,05 p_4> 0,05 p_5< 0,05 p_6< 0,05
	анемия средней тяжести (n=9) 13,42±0,27	p_1< 0,05 p_2< 0,05 p_3> 0,05 p_5< 0,05 p_6< 0,01
	тяжелое течение анемии (n=6) 14,04±0,44	p_1< 0,05 p_2< 0,05 p_3< 0,05 p_4< 0,05 p_6< 0,01
	анемия, угрожающая жизни (n=3) 13,99±0,13	p_1< 0,01 p_2< 0,01 p_3< 0,05 p_4< 0,05 p_5>0,05

Примечания: p_1 – достоверность различий по сравнению с показателями в контрольной группе; p_2 – достоверность различий по сравнению с показателями у пациентов с РПЖ без АЗН; p_3 – достоверность различий по сравнению с показателями у пациентов с легким течением анемии при РПЖ; p_4 – достоверность различий по сравнению с показателями у пациентов со средним течением анемии при РПЖ; p_5 – достоверность различий по сравнению с показателями у пациентов с тяжелым течением анемии при РПЖ; p_6 – достоверность различий по сравнению с показателями у пациентов с угрожающим жизни течением анемии при РПЖ.

без АЗН (p<0,05). Объяснение такому увеличению показателя содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах пациентов с УРМП и РПЖ можно дать следующее. Очевидно, одновременно с интенсификацией гликолитических реакций в эритроцитах в условиях анемической гипоксии усиливаются процессы утилизации глюкозы по пентозофосфатному пути, о чем свидетельствовали результаты наших предыдущих исследований [15, 16]. Установлено, что увеличение содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах при АЗН нарастало по мере прогрессирования анемичного синдрома.

Результаты данных исследований демонстрируют, что у пациентов с АЗН при УРМП, наблюдается изменение показателя содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах периферической венозной крови, очевидно вследствие активации анаэробных процессов гликолиза и гликогенолиза, что может свидетельствовать о напряжении систем компенсаторно-приспособительных механизмов ликвидации гипоксии и формировании косвенных признаков ее декомпенсации. Многие физиологические и метаболические процессы тесно связаны с системой энергетического обеспечения клеток. Известно, что ведущим звеном биоэнергетики является адениловая система, которая не только осуществляет интеграцию процессов выработки энергии с множественными внутриклеточными энергопотребляющими реакциями, но и координирует метаболизм клетки. Изменения состояния этой системы представляют собой ранню неспецифическую компенсаторно-приспособительную реакцию организма на воздействие, например гипоксию. Как продемонстрировали в исследованиях Savulkov AI, et al. (2011), в начальных стадиях такие изменения обратимые, а в дальнейшем сопровождаются структурно-функциональными повреждениями липидного компонента биологических мембран, изменяется активность многих ферментов и систем детоксикации, рецепторов, транспортных белков, что приводит к срыву адаптационно-приспособительных механизмов ликвидации гипоксии, и становится причиной и молекулярной основой развития патологии [11]. Подтверждением такого предположения может быть выявленное уменьшение показателя содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах у лиц с анемией, угрожающей жизни, по сравнению с аналогичным показателем у лиц с тяжелым течением анемии (p<0,05). При анемии, угрожающей жизни пациентов, очевидно происходит истощение механизмов компенсации анемической гипоксии, что и проявляется снижением показателя содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах. Выявленные изменения, на наш взгляд, носят вторичный неспецифический характер. По нашему мнению, показатель содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах периферической венозной крови можно рекомендовать в качестве дополнительного критерия при оценке степени компенсации вторичных метаболических нарушений у пациентов с АЗН при УРМП и РПЖ, однако данное предположение требует дальнейшего углубленного изучения.

Выводы

1. У пациентов с уротелиальным РМП и РПЖ происходит разбалансирование энергетического обмена в эритроцитах, что проявляется увеличением показателя содержания 2,3-ДФГ по сравнению с его уровнем в контроле (p<0,05).

2. Течение АЗН у пациентов с уротелиальным РПЗ и РПЖ сопровождается более выраженными изменениями энергетического обмена, косвенным признаком которого является увеличение показателя содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах периферической венозной крови, что проявлялось его увеличением ($p<0,05$).

Перспективы дальнейших исследований. Планируется дальнейшее исследование особенностей вторичных метаболических нарушений у пациентов с анемией злокачественного новообразования на различных стадиях течения заболевания при раке мочеполовой системы с целью оптимизации лечения и своевременной коррекции выявленных изменений.

References

1. *American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2010*. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2010. p. 66-71.
2. Didyk IV. Rak peredmichurovoi zalozy jak svitova problema. Poshyrenist' factory rysyku, svoechasnist' diagnostuky (ogliad literatury) [Prostate cancer as a global problem. Prevalence, risk factors, diagnosis, the timelines of diagnosis (review)]. Ukr. Med Tsasopys. *Ukr Med J*. 2016; 3(113): 62-64. [Ukrainian]
3. Brawley OW. Prostate cancer epidemiology in the United States. *World J Urol.* 2012; 30(2): 196-200. PMID: 22476558. doi: 10.1007/s00345-012-0824-2
4. Brawley OW. Trends in prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2012; 45: 152-156. PMID: 23271766. PMCID: PMC3540881. doi: 10.1093/jncimonographs/lgs035
5. Saidakova NO, Yatsyna OI, Stus VP, Polion MY, Kononova GE, Shilo VM. Dynamics of mortality of different laers in the population of Ukraine due to urinary bladder cancer in the regional aspect. *Urologiya.* 2021; 25(1): 5-10. doi: 10.26641/2307-5279.25.2.2021.238234
6. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter V. The 2016 WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France; International Agency for Research of Cancer. *Eur Urology.* 2016; 70: 101–119. PMID: 26996659. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.028
7. Titov EV. Sovremennye metody diagnostiki i prognoza urotelial'nych rakov mochevogo pusyrja [Modern methods of diagnostics and prediction of urothelial cancer of the urinary bladder]. *Problemy bezperervnoi medychnoi osvity ta nauky.* 2018; 2(29): 86-91. [Russian]. doi: 10.31071/promedosvity2018.02.086
8. Vydyborets S, Andriiaka A. Sovremennye prinzypy lechenija anemii u pazientov c onkogematologicheskimi i onkologicheskimi zabolevanijami [Modern strategy to treatment of anemia in patients with hematologic and solid tumors]. *Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa*. 2016; 2(3): 388-396. [Russian]
9. Berganaschi G, Di Sabatino A, Pasini A. Intestinal expression of genes implicated in iron absorption and their regulation by hepcidin. *Clin Nutrition*. 2017; 36: 1427-1433. PMID: 27729173. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.021
10. Luniova GG, Ed. *Klinichna biochimiia* [Clinical Biochemistry]: Handbook. K: Atika; 2013. 1156 p. [Ukrainian]
11. Savlukov AI, Kamilov RF, Samsonov VM, Shakirov DF. Energeticheskoe sostoyanie erytrozytov pri vozdejstvij chimicheskih zagrjaznitelej [The energy status of red blood cells upon exposure to chemical pollutants]. *Klin Lab Diagnostika.* 2011; 2: 26-29. [Russian]
12. Titovets E, Novikova I. Novye predstavleniya o gasotransportnoj funkzii erytrocytov [New views on the erytrocyte gas transfer function]. *Lab Diagnostika. Vostochnaja Evropa*. 2014; 3(11): 31-39. [Russian]
13. Derpak YY. Dinamika pokazatelej soderzhaniya 2,3-diphospoglicerata v erytrocytah reguliarnyh donorov krovi v processe korekzii latentnogo deficita zheleza [Dynamics of 2,3-diphospoglicerate existence indicators in erythrocytes of regular blood donors during the process of latent iron deficiency]. *Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa*. 2015; 2(2): 54-59. [Russian]
14. Luganova IS, Blinov MN. Opredelenie 2,3-diphosphoglycerinovoj kisloty neenzimaticheskim metodom i soderzhaniya 2,3-diphosphoglycerata i ATF v erytrozytah bolnyh hronicheskim limpholeikozom [Determination of 2,3-diphosphoglycerinic acid with non-viimatic method and content of 2,3-diphosphoglycerat and ATP in erythroses of patients with chronic lympholoicosis]. *Laboratornoe delo*. 1975; 11: 652-654. [Russian]
15. Borysenko DA, Vydyborets SV. Diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie soderzhaniya glukoso-6-phosphatdegidrogenasy v erytrocytah pazientov s anemiej zlokachetvennogo novoobrazovaniya pry urotelialnom rake mochevogo puzyrya [Diagnostic and prognostic value of the contents of glucose-6-phosphatdegidrogenase in erythrocytes of patients with anemia of malignant neoplasm in urothelial cancer of the urinary bladder]. *Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa*. 2020; 6(1): 24-34. [Russian]. doi: 10.34883/PI.2020.6.1.002
16. Borysenko DA, Vydyborets SV. Soderzhanie glukosy v erytrocytah pazientov s anemiej zlokachetvennogo novoobrazovaniya pry urotelialnom rake mochevogo puzyrya [The contents of glucose in erythrocytes of patients with anemia of malignant neoplasm in urothelial cancer of the urinary bladder]. *Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa*. 2020; 6(3): 319-323. [Russian]. doi: 10.34883/PI.2020.6.3.017

УДК 616.62-006.6-091.8-036-037-07

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ 2,3-ДИФОСФОГЛІЦЕРАТУ В ЕРИТРОЦИТАХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ АНЕМІЄЮ ЗЛОЯКІСНОГО НОВОУТВОРЕННЯ ПРИ РАКУ СЕЧОСТАТЕВИХ ОРГАНІВ

Борисенко Д. О.

Резюме. *Мета дослідження* – дослідити вміст 2,3-дифосфогліцерата в еритроцитах периферичної венозної крові пацієнтів із анемією злоякісного новоутворення при уротеліальному раку сечового міхура і раку передміхурової залози залежно від ступеня тяжкості анемії, оцінити можливість використання показника для діагностики і прогнозування перебігу анемії.

Матеріали та методи. Обстежено 96 пацієнтів (64 чоловіків і 32 жінок) із уротеліальним раком сечового міхура, серед них було 39 пацієнтів (28 чоловіків і 11 жінок), перебіг основного захворювання у яких не супроводжувався наявністю анемії; 57 пацієнтів (36 чоловіків і 21 жінка), перебіг основного захворювання у яких був із анемією злоякісного новоутворення; 48 чоловіків із раком передміхурової залози, у яких перебіг захворювання не супроводжувався анемією злоякісного новоутворення (19 чолвіків); 29 чоловіків, у яких діагностували анемію злоякісного новоутворення. Вік обстежених від 22 до 79 років. Всі пацієнти обстежені після верифікації діагнозу і до початку будь-якого лікування. Вміст 2,3-дифосфогліцерата в еритроцитах периферичной венозної крові визначали за методикою И. С. Луганової, М. Н. Блинова (1975).

Результати. Досліджено вміст 2,3-дифосфогліцерата в еритроцитах периферичної венозної крові пацієнтів із анемією злоякісного новоутворення при уротеліальному раку сечового міхура і раку передміхурової залози. Установлено, що анемія злоякісного новоутворення у пацієнтів із уротеліальним раком сечового міхура і раком передміхурової залози супроводжується збільшенням вивченого показника. В статті обмірковуються можливі причини і патогенетичні механізми виявлених змін.

Висновки. У пацієнтів із уротеліальним раком сечового міхура і раком передміхурової залози відбувається розбалансування енергетичного обміну в еритроцитах, що проявлялося збільшенням показника вмісту 2,3-ДФГ.

Ключові слова: 2,3-дифосфогліцерат, еритроцити, анемія злоякісного новоутворення, рак, сечовий міхур, передміхурова залоза.

UDC 616.62-006.6-091.8-036-037-07

Study Results of the 2,3-Diphosphoglycerate Content in Erythrocytes of Patients with Malignant Neoplasm Anemia in Genitourinary Organs Cancer

Borysenko D. A.

Abstract. Every year, more than 6 million people are diagnosed with and more than 4 million people die from cancer all over the world, which is approximately 10% of the total mortality. The incidence of cancer in Ukraine shows a gradual increase, with the number of newly diagnosed patients 304-308 per 100 thousand people. Bladder cancer ranks second in the world among oncological diseases of the urinary system after prostate cancer. In the later stages of diseases, their course may be associated with malignant neoplasm anemia.

The purpose of the study was to study the content of 2,3-diphosphoglycerate in erythrocytes of peripheral venous blood of patients with malignant neoplasm anemia with urothelial bladder cancer and prostate cancer, depending on the severity of anemia; to evaluate the possible diagnostic and prognostic value of the studied indicator.

Materials and methods. 96 patients (64 men and 32 women) with urothelial bladder cancer were examined. There were 39 patients (28 men and 11 women) among them, the course of their underlying disease was not accompanied by the presence of anemia (first (I) observation group) and 57 patients (36 men and 21 women), the course of their underlying disease was aggravated by malignant neoplasm anemia (second (II) observation group). Also, 48 men with prostate cancer whose course of the disease was not aggravated by malignant neoplasm anemia (19 men) (third (III) observation group) and 29 men (fourth (IV) observation group) were diagnosed with malignant neoplasm anemia. The age of the patients under the survey was from 22 to 79 years old. All patients were examined after verifying the diagnosis and before starting any treatment. The content of 2,3-diphosphoglycerate in erythrocytes of peripheral venous blood was determined by the method of I. S. Luganova, M. N. Blinov (1975).

Results and discussion. The content of 2,3-diphosphoglycerate in peripheral venous erythrocytes of patients with malignant neoplasm anemia due to urothelial bladder cancer and prostate cancer has been studied. It was found that malignant neoplasm anemia in patients with urothelial bladder cancer and prostate

cancer is associated with an increase in the studied indicator ($p<0.05$). The article discusses the possible causes and pathogenetic mechanisms of the identified changes.

Conclusion. Patients with urothelial bladder cancer and prostate cancer have an imbalance of energy metabolism that occurs in erythrocytes. This process is manifested by an increase in the amount of 2,3-diphosphoglycerate.

Keywords: 2,3-diphosphoglycerate, erythrocytes, malignant neoplasm anemia, cancer, bladder, prostate gland.

ORCID and contributionship:

Dmytro O. Borysenko : 0000-0003-4726-1235 A,B,C,D,E,F

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

CORRESPONDING AUTHOR

Dmytro O. Borysenko

Shupyk National Healthcare University of Ukraine,
Department hematology and transfusiology
9, Dorogozhytskaya Str., Kyiv 04112, Ukraine
tel: +380 93 698 78 76, e-mail: borysenko_d@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/jmbs06.05.158
УДК 616.71: 616.36-003.826
Ждан В. М., Іваницький І. В., Іщейкіна Ю. А.

ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТОК У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ФІБРОЗНИМИ ЗМІНАМИ ПАРЕНХІМИ ПЕЧІНКИ

Полтавський державний медичний університет, Україна

Мета: визначити особливості розвитку остеопоротичних змін кісток у пацієнтів із ранніми стадіями фіброзу печінки на фоні неалкогольного стеатогепатозу.

Матеріали та методи. Обстежено 79 пацієнтів із неалкогольним стеатогепатозом та фіброзом печінки. 38 обстежених склали жінки, 41 - чоловіки. Середній вік пацієнтів становив 42,5±5,8 років.

Для включення в дослідження усім пацієнтам виключали наявність супутніх захворювань. Для пацієнтів жіночої статі обов'язковою умовою включення в дослідження було збереження менструальної функції.

Ступінь фіброзу печінки встановлювали на основі проведення 2D зсувнохвильової еластометрії транскутанним доступом методом зсувної хвилі в режимі SWE. У дослідження включали пацієнтів із фіброзом печінки F1 – F3 по METAVIR.

Визначення мінеральної щільності кісток проводили за допомогою рентгенівського денситометра DEXXUM T методом двоенергетичної абсорбціометрії.

Результати. У хворих з фіброзними змінами печінки зниження МЩК виявлено у 49,3%. Остеопенія та остеопороз у жінок зустрічалися в 47,4% обстежених, що було достовірно частіше, ніж серед чоловіків, - 26,8%, p = 0,014. Відмічалась наявність достовірного взаємозв'язку між тривалістю наявності стеатогепатозу і частотою розвитку остеопорозу і остеопенії: серед хворих з тривалістю стеатогепатозу менше 7 років зниження МЩКТ відмічалось у 62,5% випадків, а при тривалості більше 7 років - вже у 89,3% хворих ($\chi 2 = 5,5; p = 0,011$).

Серед хворих з фіброзом печінки 3 ст. за METAVIR зниження мінеральної щільності кісткової тканини спостерігалося у 85,7% обстежених хворих, в той час як серед хворих з фіброзом печінки 1-2 ст за METAVIR остеопороз і остеопенія були виявлені у 46% (p = 0,0008).

У хворих зі ступенем фіброзу F3 за METAVIR остеопоротичні зміни в ділянці поперекових хребців відзначалася в 85,2% випадків зі зниженою МЩКТ, ізольоване зниження мінеральної щільності поперекового відділу хребта було діагностоване у 12 (30,7% від пацієнтів із зниженням мінеральної щільності кісток), у 9 пацієнтів (23%) відмічалось поєднання зниження мінеральної щільності хребта із зниженням мінеральної щільності стегна, середній критерій Т хребців склав -2,5±0,2, середній критерій Т шийки стегна -2,1±0,3;

У хворих з фіброзом F1 - F2 за METAVIR МЩК знижувалася переважно до рівня остеопенії, ізольована остеопенія поперекового відділу хребта була діагностована у 18 (46%) пацієнтів, зниження мінеральної щільності стегна в цій групі пацієнтів не відмічалось, середній критерій Т хребців склав -1,5±0,15

Висновки. Для хворих на стеатогепатоз із фіброзом печінкової тканини характерна висока поширеність остеопорозу і остеопенії. Більший ризик розвитку цього ускладнення мають пацієнти із стадіями фіброзу F3 за METAVIR; на зниження МЩК у хворих із стеатогепатозом та фіброзом печінки впливають не тільки популяційні фактори ризику, але і тривалість наявності стеатогепатозу; ступінь вираженості фіброзу печінки за METAVIR впливає на локалізацію змін в кістковій тканині. У хворих із ступенями фіброзу F1 – F2 уражається трабекулярна кісткова тканина, а у хворих із ступенями фіброзу F3 - в рівній мірі трабекулярна і кортикальна кісткова тканина

Ключові слова: остеопороз, фіброз печінки, еластометрія, денситометрія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету «Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних станів при захворюваннях внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів», № держ. реєстрації № 0118 U004461.

Вступ. Питання зниження мінеральної щільності кісток у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки активно обговорюється останнім часом. Печінкова остеодистрофія об'єднує два основних порушення структури кісткової тканини у хворих на цироз печінки (ЦП): зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) - остеопенію, остеопороз - і остеомаляцію. Остеопороз і остеопенія виявляються значно частіше, ніж остеомаляція: за даними літератури, у 20 - 100% хворих ЦП. Етіологія і патогенез розвитку печінкової остеодистрофії багатогранні і включають в себе участь великої кількості факторів і механізмів, які виникають і впливають одночасно, і частина з них

запускає «порочне коло» [1]. На розвиток остеопенії, безумовно, впливають популяційні фактори: вік, менопауза (фізіологічна або хірургічна), гіпогонадизм (який може розвинутися як ускладнення цирозу печінки), зниження ІМТ, прийом алкоголю, порушення харчування [1,2]. Але не менше значення мають і фактори ризику, які є наслідком фіброзних змін печінки: порушення метаболізму гормону Д3, недостатність остеопротегерину (OPG), інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1). Формування фіброзу в печінковій тканині призводить до порушення механізмів синтезу даних речовин. Відкладення заліза, збільшення продукції цитокінів внаслідок хронічного запального процесу в печінці також приводять до розвитку порушень структури кісткової тканини [3]. Наявність у хворих із хронічною патологією печінки гіпербілірубінемії, гіпоальбумінемії, холестазу також сприяє посиленню резорбції кістки [4]. Однак до кінця неясно, якою мірою вказані фактори впливають на зниження мінеральної щільності кісткової тканини при фіброзних змінах печінки. Не встановлено, чи існує і наскільки виражена залежність між зниженням МЩК, розповсюдженості патологічного процесу в скелеті від ступеня вираженості фіброзних змін печінкової тканини, тривалості і активності захворювання. Проведені раніше дослідження на дану тему нечисленні, а результати іноді суперечливі.

Останнім часом з'явилась можливість визначення ранніх фіброзних змін в печінці за допомогою еластометрії. [5] Цей неінвазивний та високоточний метод дослідження надає можливість діагностики стану печінкової тканини починаючи від мінімальних фіброзних змін до цирозу печінки. Сучасні методи діагностики остеопорозу, зокрема двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (DEXA) дозволяють визначити мінеральну щільність кісткової тканини (МЩК) із високою точністю та діагностувати мінімальні остеопенічні зміни [6].

Метою даного **дослідження** було визначити особливості розвитку остеопоротичних змін кісток у пацієнтів із ранніми стадіями фіброзу печінки на фоні неалкогольного стеатогепатозу.

Матеріал та методи дослідження. Було обстежено 79 пацієнтів із неалкогольним стеатогепатозом та фіброзом печінки, . 38 обстежених склали жінки, 41 - чоловіки. Середній вік пацієнтів становив 42,5±5,8 років. Дослідження проводились на базі науково-практичного центру кафедри сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету.

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.

Для включення в дослідження усім пацієнтам виключали наявність вірусних гепатитів В, С, у дослідження включали пацієнтів із нормальними значеннями аланін та аспартатамінторансферази для виключення псевдопозитивної діагностики фіброзу печінки внаслідок ущільнення печінкової тканини на фоні запалення. Для пацієнтів жіночої статі обов'язковою умовою включення в дослідження було збереження менструальної функції. В усіх пацієнтів виключалась наявність хронічних ревматологічних захворювань, ендокринологічної патології, яка б могла вплинути на мінеральну щільність кісток. Пацієнти із вузловими утвореннями щитовидної залози та нормальними показниками гормонального фону були включені у дослідження.

Ступінь фіброзу печінки встановлювали на основі проведення 2D зсувнохвильової еластометрії транскутанним доступом методом зсувної хвилі в режимі SWE за допомогою конвексного датчика налаштованого на частоту 3,5МГц на ультразвуковому сканері Ultima PA Expert (Radmir, Україна). Ступінь «жорсткості» паренхіми печінки по SWE вимірювали в кПа. У дослідження включали пацієнтів із фіброзом печінки F1 – F3 по METAVIR.

Визначення мінеральної щільності кісток проводили за допомогою рентгенівського денситометра DEXXUM T методом двоенергетичної абсорбціометрії, що представляє собою трансмісію потоку фотонів двох енергетичних рівнів рентгенівського випромінювання через кістки до детектора з аналізатором. Для визначення мінеральної щільності кісток проводили обстеження нижньогрудного та поперекового відділу хребта у прямій проекції, шийок стегнових кісток. Оцінку МЩК хворих проводили за двома критеріями: критерій Т -порівняння виявленої МЩК хворого з нормою, яка відповідає піку кісткової маси (в 30 - 35 років), і критерій Z, що відповідає нормальному значенням МЩК в даній віковій підгрупі. Результати виражалися в стандартних квадратичних відхиленнях (SD): зниження Т-критерію від -1,0, до -2,5 SD відповідало остеопенії, зниження Т-критерію менше -2,5 SD - остеопорозу.

Статистична обробка результатів проводилась за допомогою статистичних програм Statistica 6,0. Для описання якісних ознак розраховувались абсолютні та відносні частоти (n,%). Для опису кількісних показників використовували середнє значення (M)±стандартне відхилення (SD). Для порівняння груп для незалежних змінних використовували U-критерій Манна-Уітні. Для виявлення

предикторів нормалізації показників потенційні фактори тестувалися за допомогою бінарного регресійного аналізу, розраховувались відношення шансів (ВШ, odds ratio) та 95% довірчі інтервали (ДІ). Значення вважались статистично значущими при p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. У процесі аналізу отриманих даних мінеральної щільності кісткової тканини всі обстежувані хворі були розділені на 3 групи. До першої групи увійшли хворі з остеопорозом хоча б в одному з досліджених відділів, до другої групи – відповідно з остеопенією, в третю групу - хворі без порушень мінеральної щільності кісткової тканини. В ході обстеження у 29 хворих (36,6%) була виявлена остеопенія, у 10 хворих (12,7%) - остеопороз, у 40 пацієнтів (50,6%) змін в мінеральної щільності кісткової тканини не встановлено. Таким чином, у хворих з фіброзними змінами печінки зниження МЩК виявлено у 49,3% . Остеопенія і остеопороз у жінок зустрічалися в 47,4% обстежених, що було достовірно частіше, ніж серед чоловіків, - 26,8%, p = 0,014. Серед жінок найчастіше зниження МЩК відмічалось в групі жінок в пременопаузі – 34,2%, різниця з групою жінок більш молодого віку, у яких зниження МЩК зустрічалося в 13,1%, була достовірною (p = 0,027). Середній вік жінок і чоловіків з остеопенією та остеопорозом достовірно не відрізнявся від групи обстежених зі збереженою МЩК. Однак між віком і критерієм Т відзначалася достовірна обернена кореляційна залежність: r = -0,69; p <0,01 у поперековому відділі хребта та r = -0,72, p <0,004 – для шийки стегна. Між критерієм Z, що відображає вторинне зниження МЩК, і віком хворих не відзначалося достовірної кореляційної залежності. Відмічалась наявність достовірного взаємозв'язку між тривалістю наявності стеатогепатозу і частотою розвитку остеопорозу і остеопенії: серед хворих з тривалістю стеатогепатозу менше 7 років зниження МЩКТ відмічалось у 62,5% випадків, а при тривалості більше 7 років - вже у 89,3% хворих ($\chi 2 = 5,5$;p = 0,011).

Ступінь вираженості фіброзних змін печінкової тканини також впливав на розповсюдженість остеопорозу і остеопенії. Серед хворих з фіброзом печінки 3 ст. за METAVIR зниження мінеральної щільності кісткової тканини спостерігалося у 85,7% обстежених хворих, в той час як серед хворих з фіброзом печінки 1-2 ст за METAVIR остеопороз і остеопенія були виявлені у 46% (p = 0,0008).

У хворих зі ступенем фіброзу F3 за METAVIR остеопоротичні зміни в ділянці поперекових хребців відзначалася в 85,2% випадків зі зниженою МЩКТ, ізольоване зниження мінеральної щільності поперекового відділу хребта було діагностоване у 12 (30,7% від пацієнтів із зниженням мінеральної щільності кісток) , у 9 пацієнтів (23%) відмічалось поєднання зниження мінеральної щільності хребта із зниженням мінеральної щільності стегна, середній критерій Т хребців склав -2,5±0,2, середній критерій Т шийки стегна -2,1±0,3;

У хворих з фіброзом F1 - F2 за METAVIR МЩК знижувалася переважно до рівня остеопенії, ізольована остеопенія поперекового відділу хребта була діагностована у 18 (46%) пацієнтів, зниження мінеральної щільності стегна в цій групі пацієнтів не відмічалось, середній критерій Т хребців склав -1,5±0,15

Проведене дослідження показало, що для хворих із фіброзом печінкової тканини характерна більш висока поширеність остеопоротичних змін, ніж в популяції. За даними епідеміологічних досліджень, проведених у віковій групі, порівнянної з групою досліджених нами хворих, поширеність зниження мінеральної щільності кісток серед дорослого населення України становить 13% [7].

Результати денситометрії, проведеної у пацієнтів із стеатогепатозом та фіброзом печінкової тканини, дозволяють зробити наступні **висновки**:

Для хворих на стеатогепатоз із фіброзом печінкової тканини характерна висока поширеність остеопорозу і остеопенії. Більший ризик розвитку цього ускладнення мають пацієнти із стадіями фіброзу F3 за METAVIR;

На зниження МЩК у хворих із стеатогепатозом та фіброзом печінки впливають не тільки популяційні фактори ризику, але і тривалість наявності стеатогепатозу;

Ступінь вираженості фіброзу печінки за METAVIR впливає на локалізацію змін в кістковій тканині. У хворих із ступенями фіброзу F1 – F2 уражається трабекулярна кісткова тканина, а у хворих із ступенями фіброзу F3 - в рівній мірі трабекулярна і кортикальна кісткова тканина.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним у даній області є вивчення напрямків терапії остеопоротичних змін кісток у пацієнтів із фіброзом печінкової тканини з урахуванням можливого синергізму дії та побічних ефектів призначених препаратів.

References

1. Zheng JP, Miao HX, Zheng SW, Liu WL, Chen CQ, Zhong HB, et al. Risk factors for osteoporosis in liver cirrhosis patients measured by transient elastography. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(20):e10645. PMID: 29768330. PMCID: PMC5976349. doi: 10.1097/MD.0000000000010645
2. Santos LA, Romeiro FG. Diagnosis and Management of Cirrhosis-Related Osteoporosis. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1423462. PMID: 27840821. PMCID: PMC5093239. doi: 10.1155/2016/1423462

3. Zhdan VM, Ivanytskyi IV. Vplyv terapiyi steatohepatytu na dynamiku osteopeniyi v zalezhnosti vid stupenya fibrozu pechinky [Influence of Steataghepatitis Therapy on the Dynamics of Osteopenium Depending on the Liver Fibrous Level]. *Ukr Zh Med Biol Sport*. 2018; 3(7): 102–106. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs03.07.102
4. Zhdan VM, Ivanytskyi IV, Shylkina LM. Vyrazhenist osteopenichnykh zmin v zalezhnosti vid stupenyu fibrozu pechinky [The severity of osteopenic changes depending on the degree of liver fibrosis]. *Molodyi vchenyi*. 2018; 10(2): 470-472. [Ukrainian]
5. Sigrist RMS, Liau J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics*. 2017;7(5):1303-1329. PMID: 28435467. PMCID: PMC5399595. doi: 10.7150/thno.18650
6. Tarantino U, Iolascon G, Cianferotti L, Masi L, Marcucci G, Giusti F, et al. Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis: summary statements and recommendations from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology. *J Orthop Traumatol*. 2017;18(Suppl 1):3-36. PMID: 29058226. PMCID: PMC5688964. doi: 10.1007/s10195-017-0474-7
7. Rekalov DH. *Osteoporoz: suchasnyi stan problemy* [Osteoporosis: The current state of the problem]. *Medychna hazeta «Zdorov'ya Ukrainy 21 storichchya».* 2020 Apr; 7(476): 6-7. [Ukrainian]

УДК 616.71: 616.36-003.826

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРОЗНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ

Ждан В. Н., Иваницкий И. В., Ищейкина Ю. А.

Резюме. *Цель:* определить особенности развития остеопоротических изменений костей у пациентов с ранними стадиями фиброза печени на фоне неалкогольного стеатогепатоза.

Материалы и методы. Обследовано 79 пациентов с неалкогольным стеатогепатозом и фиброзом печени. 38 обследованных составили женщины, 41 - мужчины. Средний возраст пациентов составлял 42,5±5,8 лет.

Для включение в исследование всем пациентам исключали сопутствующие заболевания. Для пациентов женского пола обязательным было сохранение менструальной функции.

Степень фиброза печени устанавливали на основе проведения 2D сдвиговолновой эластометрии в режиме SWE. В исследование включали пациентов с фиброзом печени F1 - F3 по METAVIR.

Определение минеральной плотности костей проводили с помощью рентгеновского денситометра DEXXUM T методом двухэнергетической абсорбциометрии.

Результаты. У пациентов с фиброзными изменениями печени снижение минеральной плотности костей (МПК) выявлено в 49,3%. Остеопения и остеопороз у женщин встречались в 47,4%, что было достоверно чаще, чем среди мужчин, - 26,8%, p = 0,014. Отмечалось наличие достоверной взаимосвязи между продолжительностью наличия стеатогепатоза и частотой развития остеопороза и остеопении: среди пациентов с продолжительностью стеатогепатоза менее 7 лет снижение МПКТ отмечалось в 62,5% случаев, а при продолжительности более 7 лет - уже у 89,3% пациентов ($\chi 2 = 5,5$; p = 0,011).

Среди пациентов с фиброзом печени 3 ст. по METAVIR снижение МПК наблюдалось в 85,7%. Среди пациентов с фиброзом печени 1-2 ст по METAVIR остеопороз и остеопения были обнаружены у 46% (p = 0,0008).

У пациентов со степенью фиброза F3 по METAVIR остеопоротические изменения отмечалась в 85,2% случаев. Изолированное снижение минеральной плотности поясничного отдела позвоночника было диагностировано у 12 (30,7% от пациентов со снижением минеральной плотности костей). У 9 пациентов (23%) отмечалось сочетание снижения минеральной плотности позвоночника со снижением минеральной плотности бедра, средний критерий Т позвонков составил -2,5±0,2, средний критерий Т шейки бедра -2,1±0,3;

У пациентов с фиброзом F1-F2 по METAVIR МПК снижалась в основном к уровню остеопении, изолированная остеопения поясничного отдела позвоночника была диагностирована у 18 (46%) пациентов, снижение минеральной плотности бедра в этой группе пациентов не отмечалось, средний критерий Т позвонков составил 1, 5±0,15

Выводы. Для пациентов со стеатогепатозом и фиброзом печеночной ткани характерна высокая распространенность остеопороза и остеопении. Риск развития этого осложнения выше у пациентов со стадиями фиброза F3 по METAVIR; на снижение МПК у пациентов со стеатогепатозом и фиброзом печени воздействуют не только популяционные факторы риска, но и длительность наличия стеатогепатоза; степень выраженности фиброза печени по METAVIR влияет на локализацию изменений в костной ткани. У пациентов со степенями фиброза F1-F2 поражается трабекулярная костная ткань, а у пациентов со степенями фиброза F3 - в равной степени трабекулярная и кортикальная костная ткань.

Ключевые слова: остеопороз, фиброз печени, эластометрия, денситометрия.

UDC 616.71: 616.36-003.826

Determination of Indicators of Mineral Bone Density in Patients with Fibrous Changes in Liver Parenchema

Zhdan V. M., Ivanytskyi I. V., Ishejkina Ju. A.

Abstract. *The purpose of the study* was to determine the features of the development of osteoporotic changes in bones in patients with liver fibrosis against the background of non-alcoholic steatohepatosis.

Materials and methods. 79 patients with non-alcoholic steatohepatosis and liver fibrosis were examined. 38 surveyed persons were women, 41 were men. The average age of the patients was 42.5±5.8 years. All patients were excluded from comorbidities for inclusion in the study. For female patients, it was imperative to maintain menstrual function. The degree of liver fibrosis was established based on 2D shear wave elastometry in SWE mode. The patients included to study have liver fibrosis F1 - F3 according to METAVIR. Determination of bone mineral density was performed using a DEXXUM T X-ray densitometer by dual energy absorptiometry.

Results and discussion. In patients with fibrotic changes in the liver, a decrease in bone mineral density was found in 49.3%. Osteopenia and osteoporosis in women occurred in 47.4%, which was significantly more frequent than among men – 26.8%, p = 0.014. There was a significant relationship between the duration of the presence of steatohepatosis and the incidence of osteoporosis and osteopenia: among patients with a duration of steatohepatosis of less than 7 years, a decrease in bone mineral density was noted in 62.5% of cases, and with a duration of more than 7 years – already in 89.3% of patients ($\chi 2 = 5.5$; p = 0.011). Among patients with liver fibrosis F3 METAVIR, a decrease in bone mineral density was observed in 85.7%. Among patients with liver fibrosis F1-2 METAVIR, osteoporosis and osteopenia were found in 46% (p = 0.0008). In patients with METAVIR F3 fibrosis, osteoporotic changes were observed in 85.2% of cases. An isolated decrease in the mineral density of the lumbar spine was diagnosed in 12 (30.7% of patients with a decrease in bone mineral density). In 9 patients (23%), there was a combination of a decrease in mineral density of the spine with a decrease in mineral density of the hip, the mean T score of the vertebrae was -2.5±0.2, the mean T score of the femoral neck was 2.1±0.3. In patients with F1-F2 fibrosis METAVIR, bone mineral density decreased mainly to the level of osteopenia, isolated osteopenia of the lumbar spine was diagnosed in 18 (46%) patients, there was no decrease in hip mineral density in this group of patients, the mean criterion of T vertebrae was 1.5±0.15.

Conclusion. Patients with steatohepatosis and hepatic fibrosis are characterized by a high prevalence of osteoporosis and osteopenia. The risk of developing this complication is higher in patients with fibrosis stages F3 METAVIR; the decrease in bone mineral density in patients with steatohepatosis and liver fibrosis is influenced not only by population risk factors, but also by the duration of the presence of steatohepatosis; the severity of liver fibrosis METAVIR affects the localization of changes in the bone tissue. In patients with degrees of fibrosis F1 - F2, trabecular bone tissue is affected, and in patients with degrees of fibrosis F3, trabecular and cortical bone tissue is equally affected.

Keywords: osteoporosis, liver fibrosis, elastometry, densitometry.

ORCID and contributionship:
Vyacheslav M. Zhdan : 0000-0002-4633-5477 [A, F]
Igor V. Ivanytskyi : 0000-0002-7234-6356 [A, B, C, D, E]
Julija A. Isheikina: 0000-0001-7709-7507 [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
Igor V. Ivanitsky
Poltava State Medical University,
Department of Family Medicine and Therapy
23, Shevchenko St., Poltava 36000, Ukraine
tel: +380632235548, e-mail: ivivanytskyi@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/jmbs06.05.163
УДК 616.127–005.8–036.11:616.379–008.64–078–089
Заїкіна Т. С., Мінухіна Д. В., Ринчак П. І.,
Титова Г. Ю., Золотайкіна В. І.

ВПЛИВ РЕПЕРФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ НА РІВНІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

Харківський національний медичний університет, Україна

Метою дослідження стало вивчення впливу реперфузійної терапії на рівні ендотеліальної синтази оксиду азоту у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та супутнім цукровим діабетом 2-го типу.

Матеріал та методи. У дослідженні прийняли участь пацієнти з гострим інфарктом міокарда, яких було розподілено на групи в залежності від наявності супутнього цукрового діабету 2-го типу та проведеної їм терапії: 1 група – 58 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та цукровим діабетом, яким було проведено черезшкірне коронарне втручання; 2 група – 15 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та цукровим діабетом, яким проводилося виключно консервативне лікування; 3 група – 40 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда без діабету, яким було проведено черезшкірне коронарне втручання; 4 група – 17 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда без діабету, яким проводилося виключно консервативне лікування.

Результати. Аналіз рівнів ендотеліальної синтази оксиду азоту продемонстрував достовірне зниження рівнів цього показника в усіх досліджуваних групах. Оцінюючи її в динаміці на десятий день від моменту розвитку гострого атеротромбозу, виявлено підвищення рівня досліджуваного показника, що говорить про поступове відновлення синтезу оксиду азоту. Проведення черезшкірного коронарного втручання сприяло більш суттєвому зростанню рівня ендотеліальної синтази оксиду азоту порівняно з консервативною стратегією лікування, що вкотре засвідчило беззаперечний позитивний вплив інвазивної стратегії лікування, особливо в когорті хворих із супутнім цукровим діабетом 2-го типу.

Висновки. Аналіз впливу реперфузійної терапії у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда показав статистично достовірне підвищення рівня ендотеліальної синтази оксиду азоту, як в групі пацієнтів з супутніми порушеннями вуглеводного обміну, так і без них, що свідчить про суттєве поліпшення процесів ендотелійзалежної вазодилятації незалежно від наявності або відсутності цукрового діабету 2-го типу.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, цукровий діабет 2-го типу, ендотеліальна синтаза оксиду азоту, реперфузійна терапія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота виконана в рамках НДР кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої «Профібротичні, імунозапальні фактори і анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукрового діабеті 2 типу в рамках кардіоренального континуума» (№ держ. реєстрації 0114U003389), та «Ішемічна хвороба серця за умов поліморбідності: патогенетичні аспекти розвитку, перебігу, діагностики й удосконалення лікування» (№ держ. реєстрації 0118U000929).

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) – метаболічне захворювання, яке характеризується хронічною гіперглікемією внаслідок абсолютної або відносної недостатності інсуліну. Тривала гіперглікемія призводить до низки негативних наслідків, зокрема спричинює розвиток ендотеліальної дисфункції [1, 2].

Ендотелій – це унікальна залоза з паракринною та аутокринною функціями, що регулює тонус та структуру судин. Саме він забезпечує синтез судинозвужуючих та судинорозширюючих субстанцій, адгезивні властивості судинної стінки, приймає участь в регуляції згортання крові шляхом синтезу активаторів та інактиваторів фібрінолізу, про- та антитромботичних факторів, регулює проникність стінки судин [3].

Однією з молекул, що синтезується в ендотелії, є оксид азоту (NO). NO підтримує судинний тонус, пригнічує процеси внутрішньосудинного запалення та коагуляції [4]. В умовах гіперглікемії NO реагує з активними формами кисню (супероксид-аніоном), перетворюючись на пероксинітрит, який здатний викликати пошкодження тканин. Оксид азоту синтезується як побічний продукт перетворення L-аргініну у L-цитрулін завдяки сімейству NO-синтаз (NOS), серед яких ендотеліальна NO-синтаза (eNOS) є ключовою [5].

Цукровий діабет впливає на нормальне функціонування системи NOS, викликаючи порушення ендотелійзалежної дилятації судин [6], що може стати причиною дестабілізації атеросклеротичної бляшки та утворення тромбу в просвіті коронарної артерії, призводячи до розвитку гострого інфаркту

міокарда [7]. Більше того, у низці досліджень було продемонстровано негативний вплив дисфункції ендотелію на перебіг та прогноз пацієнтів з гострим інфарктом міокарда [8, 9].

З огляду на це, вирішено дослідити вплив реперфузійної терапії у хворих з гострим інфарктом міокарда на тлі супутнього цукрового діабету 2-го типу на рівні eNOS.

Мета дослідження. Оцінити вплив реперфузійної терапії на рівні ендотеліальної NO-синтази (eNOS) у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та супутнім цукровим діабетом 2-го типу.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні прийняли участь 130 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, які проходили лікування на базі Харківської міської клінічної лікарні №27. Вони були розподілені на 2 групи в залежності від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу: 1 група-73 пацієнти з супутнім цукровим діабетом 2-го типу; 2 група-57 пацієнтів без порушень вуглеводного обміну.

Діагноз гострого інфаркту міокарда було встановлено відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України №455 від 02.07.2014 "Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST". Діагноз цукрового діабету 2-го типу було встановлено відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України №1118 від 21.12.2012 "Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Цукровий діабет 2-го типу".

Зразки крові були взяті у першу та на десяту добу від початку гострого інфаркту міокарда. Рівні eNO-синтази визначалися імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи виробництва "Bender Medsystem" (Австрія).

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. Усі пацієнти, яких було включено до дослідження, підписали добровільну інформовану згоду на участь в ньому.

Статистична обробка отриманих даних проводилася із застосуванням програмного забезпечення IBM SPSS Statistics software: кількісні показники були описані у вигляді медіани та міжквартильного діапазону – Me [Q25; Q75]; U-критерій Манна-Уітні був використаний для оцінки достовірності відмінностей між двома незалежними вибірками; H-критерій Краскела-Уоллеса був використаний для оцінки відмінностей між чотирма незалежними групами.

Результати дослідження. Аналізуючи рівні eNOS у першу добу від початку гострого інфаркту міокарда, виявлено суттєве зниження медіани показника eNOS у групі пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2-го типу порівняно з пацієнтами без порушень вуглеводного обміну – 2,6 нг/мл та 4,2 нг/мл відповідно (U=964; p<0,01), що свідчить про більш глибокі порушення вазодилятуючих властивостей ендотелію у пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну (**таблиця**). Цей факт знаходить підтвердження в роботах деяких вчених, які також встановили зниження продукції NO ендотеліоцитами за участі eNOS в умовах хронічної гіперглікемії [10].

Повторне визначення цього маркеру на 10-й день гострого інфаркту міокарда продемонструвало зростання медіани рівня eNOS у обох досліджуваних групах, що говорить про поступове покращення функції ендотелію в динаміці лікування.

Таблиця – Рівні eNOS, визначені на першу на десяту добу гострого інфаркту міокарда в залежності від наявності або відсутності цукрового діабету 2-го типу (Me [Q25; Q75])

Параметр	Пацієнти з ГІМ+ЦД2 (n=73)	Пацієнти з ГІМ (n=57)	p
eNOS, нг/мл, 1й день	2,6 [2,21; 4,15]	4,2 [3,6; 4,8]	U=964; p<0,01
eNOS, нг/мл, 10й день	4,4 [3,85; 5,5]	5,63 [5,63; 13,96]	U=756; p<0,01

Для визначення впливу реперфузійної терапії на рівні eNOS, учасники дослідження додатково були розподілені на 4 групи в залежності від проведеної їм терапії: 1 група – 58 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та цукровим діабетом, яким було проведено черезшкірне коронарне втручання; 2 група – 15 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та цукровим діабетом, яким проводилося виключно консервативне лікування; 3 група – 40 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда без діабету, яким було проведено черезшкірне коронарне втручання; 4 група – 17 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда без діабету, яким проводилося виключно консервативне лікування.

Медіани та міжквартильні діапазони рівнів eNOS, визначених у 1-й день гострого інфаркту міокарда у досліджуваних групах, представлені на **рис. 1** (H=27,87; p<0,01).

Проведений аналіз продемонстрував позитивний вплив реперфузійної терапії на рівні eNOS (H=40,26; p<0,01), визначені на десяту добу гострого інфаркту міокарда, як в групі пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2-го типу, так і без нього (**рис. 2**).

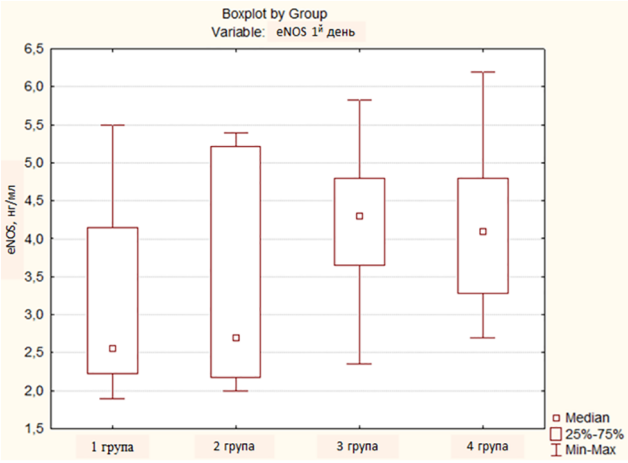


Рис. 1 – Коробчасті графіки значень eNOS на 1й день гострого інфаркту міокарда в залежності від наявності цукрового діабету 2 типу та обраної тактики реперфузійної терапії

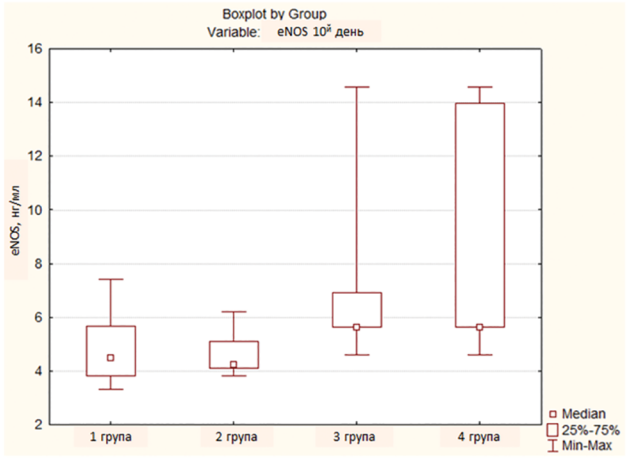


Рис. 2 – Коробчасті графіки значень eNOS на 10й день гострого інфаркту міокарда в залежності від наявності цукрового діабету 2 типу та обраної тактики реперфузійної терапії

Отримані результати засвідчують позитивний вплив проведення черезшкірного коронарного втручання на рівні eNOS, що сприяє покращенню вазодилятуючих властивостей ендотелію судин та попередженню ускладненого перебігу гострого періоду інфаркту міокарда.

Обговорення отриманих результатів. На думку деяких науковців, ендотеліальна NO-синтаза шляхом синтезу оксиду азоту, окрім безпосереднього впливу на судинний тонус, володіє цілою низкою інших, але не менш важливих властивостей, які сприяють активації ангіогенезу, пригніченню внутрішньосудинного запалення, оксидативного стресу та агрегації тромбоцитів [11, 12, 13]. Тож, зниження рівня eNOS, а значить і продукції оксиду азоту у пацієнтів у першу добу після перенесеного інфаркту міокарда, продемонстроване у даній роботі, є свідченням не лише порушеної ендотелій-залежної вазодилятації, але і більш широкого спектру патологічних відхилень, здатних погіршити перебіг гострого періоду інфаркту міокарда. Гіперглікемія та інсулінорезистентність, асоційовані з цукровим діабетом 2-го типу, додатково пригнічують eNOS [14], чим вочевидь зумовлені достовірно нижчі рівні eNOS у когорті хворих із супутніми порушеннями вуглеводного обміну.

Поступове підвищення рівня eNOS в динаміці на 10-й день після гострого атеротромбозу є важливим показником відновлення не лише нормального синтезу оксиду азоту, але і інших позитивних ефектів ендотеліальної синтази. Так, у роботах Gentile C. та співавторів та Fangfang L. та співавторів було встановлено протективне значення eNOS при гострому інфаркті міокарда, яке полягало в обмеженні зони некрозу, збільшенні скоротливості міокарда, попередженні постінфарктного ремоделювання міокарда та розвитку серцевої недостатності [15, 16, 17].

Перкутанне коронарне втручання залишається “золотим стандартом” лікування гострого інфаркту міокарда з огляду на його беззаперечний позитивний вплив на коротко- та довгостроковий прогноз, як у пацієнтів з супутнім цукровим діабетом 2-го типу, так і без нього [18, 19]. Оцінюючи вплив черезшкірного коронарного втручання на рівні eNOS, було виявлено статистично значуще підвищення цього показника у когорті пацієнтів, яким було проведено черезшкірне коронарне втручання порівняно з пацієнтами, які лікувалися виключно консервативно, незалежно від наявності супутнього цукрового діабету 2-го типу.

Більше того, в нещодавніх роботах було продемонстровано прогностичне значення поліморфізму T786C гену eNOS та цукрового діабету 2-го типу в якості незалежних предикторів розвитку несприятливих серцево-судинних подій впродовж 6 місяців після перенесеного інфаркту міокарда [20], а також повторного інфаркту міокарда серед пацієнтів, яким було проведено черезшкірне коронарне втручання [21].

Висновки. Визначення рівня ендотеліальної синтази оксиду азоту у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда засвідчило більш значне її зниження за наявності супутнього цукрового діабету 2-го типу, що свідчить про додатковий негативний вплив метаболічних порушень, асоційованих з цукровим діабетом на ендотелійзалежну дилятацію судин.

Проведення черезшкірного коронарного втручання сприяло підвищенню рівнів ендотеліальної синтази оксиду азоту незалежно від наявності або відсутності цукрового діабету 2-го типу.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним є подальше вивчення прогностичного значення рівнів ендотеліальної синтази оксиду азоту у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та супутнім цукровим діабетом 2-го типу.

References

1. Assmann TS, Brondani LA, Bouças AP, Rheinheimer J, de Souza BM, Canani LH, et al. Nitric oxide levels in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Nitric Oxide*. 2016; 61: PMID: 27677584. 1-9. doi: 10.1016/j.niox.2016.09.009
2. Picard F, Adjedj J, Varenne O. Diabetes Mellitus, a prothrombotic disease. *Ann Cardiol Angeiol*. 2017; 66(6): 385-2. PMID: 29106832. doi: 10.1016/j.ancard.2017.10.011
3. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: part II. *Eur Heart J.* 2013; 34(31): 2444-2452. PMID: 23625211. doi: 10.1093/eurheartj/eht142
4. Tousoulis D, Simopoulou C, Papageorgiou N, Oikonomou E, Hatzis G, Siasos G, et al. Endothelial dysfunction in conduit arteries and in microcirculation. Novel therapeutic approaches. *Pharmacol Ther*. 2014 Dec; 144(3): 253-67. PMID: 24928320. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.06.003
5. Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger molecule. *Ann Rev Biochem*. 1994; 63: 175-195. PMID: 7526779. doi: 10.1146/annurev.bi.63.070194.001135
6. Maruhashi T, Higashi Y. Pathophysiological association between diabetes mellitus and endothelial dysfunction. *Antioxidants.* 2021; 10(8): 1306. PMID: 34439553. PMCID: PMC8389282. doi: 10.3390/antiox10081306
7. Bhagat K. Endothelial function and myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 1998; 39(2): 312-317. doi: 10.1016/S0008-6363(98)00138-2
8. Zaikina TS. Prediction model of hospital mortality among patients with acute myocardial infarction and concomitant type 2 diabetes mellitus. *Visnyk problem biologiyi i medytsyny*. 2016; 1(126): 167-170.
9. Obata J, Horikoshi T, Nakamura T. Sustained endothelial dysfunction in the infarct-related coronary artery is associated with left ventricular adverse remodeling in survivors of ST-segment elevation myocardial infarction. J Cardiol. 2020; 75: 261-269. PMID: 31447080. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.08.001
10. Sharma A, Sellers S, Stefanovic N. Direct endothelial nitric oxide synthase activation provides atheroprotection in diabetes-accelerated atherosclerosis. *Diabetes.* 2015; 64(11): 3937-3950. PMID: 26116699. doi: 10.2337/db15-0472
11. Radziwon-Balicka A, Lesyk G, Back V. Differential eNOS-signalling by platelet subpopulations regulates adhesion and aggregation. *Cardiovasc Res.* 2017; 113(14): 1719-1731. PMID: 29016749. PMCID: PMC5852541. doi: 10.1093/cvr/cvx179
12. Daiber A, Xia N, Steven S. New therapeutic implications of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function/dysfunction in cardiovascular disease. *Int J Molecular Sci*. 2019; 20(1):187. PMID: 30621010. PMCID: PMC6337296. doi: 10.3390/ijms20010187
13. Karbach S, Wenzel P, Waisman A. eNOS uncoupling in cardiovascular diseases-the role of oxidative stress and inflammation. *Curr Pharm Des.* 2014; 20(22): 3579-3594. PMID: 24180381. doi: 10.2174/1381612811319666074 8
14. Du X, Edelstein D, Dimmeler S. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site*. J Clin Invest.* 2001; 108(9): 1341-1348. PMID: 11696579. PMCID: PMC209429. doi: 10.1172/JCI11235
15. Gentile C, Kesteven S, Wu J, Bursill C, Davies M, Feneley M, Figtree G. Endothelial nitric oxide synthase plays a protective role against myocardial infarction. Free Radic Biol Med. 2018; 128(1): s26. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.018
16. Fangfang L, Jing Z, Hao Z. Orientin reduces myocardial infarction size via eNOS/NO signaling and thus mitigates adverse cardiac remodeling. *Front Pharmacol.* 2017; 21. PMID: 29311930. PMCID: PMC5742593. doi: 10.3389/fphar.2017.00926
17. Jones S, Greer J, van Haperen R. Endothelial nitric oxide synthase overexpression attenuates congestive heart failure in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100 (8): 4891-4896. PMID: 12676984. PMCID: PMC153651. doi: 10.1073/pnas.0837428100
18. Kytö V, Prami T, Khanfir H. Usage of PCI and long-term cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: a nationwide registry cohort study from Finland. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019; 19: 123. PMID: 31117956. PMCID: PMC6532224. doi: 10.1186/s12872-019-1101-8
19. Belen'kova Y, Karetnikova V, Dyachenko A. Effektivnost chreskozhnoho koronarnoho vmeshatelstva u patsientov s infarktom miokarda s podemom sehmenta st na fone narushennoy tolerantnosti k hlyukoze i sakharnoho diabeta [Efficacy of percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction in the presence of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus]. *Kardiologiya.* 2014; 11: 4-10. [Russian]. PMID: 25902652. doi: 10.18565/cardio.2014.11.4-10
20. Petyunina O, Kopytsya M, Babichev D, Berezin A. Short-term clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction after successful percutaneous coronary revascularization: the role of promoter polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene. *Biomed Res Ther*. 2019; 6(5): 3166-3179. doi: 10.15419/bmrat.v6i5.543

21. Shishkina E, Khlynova O, Tuev A, Krivtsov A. Polimorfizm T786C hena endotelialnoy sintazy oksida azota kak faktor riska povtornoho infarkta miokarda u bolnykh molodoho i sredneho vozrasta [T786C eNOS polymorphism as risk factor for recurrent myocardial infarction in young and middleaged patients]. *Med alphabet*. 2020; (28): 17-21. [Russian]. doi: 10.33667/2078-5631-2020-28-17-21

УДК 616.127–005.8–036.11:616.379–008.64–078–089

ВЛИЯНИЕ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ НА УРОВНИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Заикина Т. С., Минухина Д. В., Рынчак П. И., Титова А. Ю., Золотайкина В. И.

Резюме. *Целью* исследования стало изучение влияния реперфузионной терапии на уровни эндотелиальной синтазы оксида азота у пациентов с острым инфарктом миокарда и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа.

Материал и методы. В исследовании приняли участие пациенты с острым инфарктом миокарда, которые были разделены на группы в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа и проведенной им терапии: 1 группа – 58 пациентов с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом, которым было проведено чрескожное коронарное вмешательство; 2 группа – 15 пациентов с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом, которым было проведено исключительно консервативное лечение; 3 группа – 40 пациентов с острым инфарктом миокарда без диабета, которым было проведено чрескожное коронарное вмешательство; 4 группа – 17 пациентов с острым инфарктом миокарда без диабета, которым было проведено исключительно консервативное лечение.

Результаты. Проведенный анализ уровней эндотелиальной синтазы оксида азота показал достоверное снижение уровней исследуемого показателя во всех группах. Оценивая уровни эндотелиальной синтазы оксида азота в динамике на десятый день от момента развития острого атеротромбоза, мы выявили повышение уровня исследуемого показателя, что говорит о постепенном восстановлении функционирования эндотелия. Проведение чрезкожного коронарного вмешательства способствовало более значительному росту уровня эндотелиальной синтазы оксида азота в сравнении с консервативной терапией, что в очередной раз подтвердило безусловное положительное влияние инвазивной стратегии лечения острого инфаркта миокарда, особенно в когорте больных с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа.

Выводы. Анализ влияния реперфузионной терапии показал статистически достоверное повышение уровня эндотелиальной синтазы оксида азота как в группе пациентов с сопутствующими нарушениями углеводного обмена, так и без них, что свидетельствует об улучшении процессов эндотелийзависимой дилятации независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, сахарный диабет 2-го типа, эндотелиальная синтаза оксида азота, реперфузионная терапия.

UDC 616.127–005.8–036.11:616.379–008.64–078–089

Impact of Reperfusion Therapy on the Levels of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Patients with Acute Myocardial Infarction and Type 2 Diabetes Mellitus

Zaikina T. S., Minukhina D. V., Rynchak P. I., Tytova G. Yu., Zolotaikina V. I.

Abstract. *The purpose of the study* was to investigate the effect of reperfusion therapy on the levels of endothelial nitric oxide synthase in patients with acute myocardial infarction and concomitant type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods. The study involved patients with acute myocardial infarction, who were divided into groups depending on the presence of type 2 diabetes mellitus and the therapy performed for them: group 1 – 58 patients with acute myocardial infarction and diabetes mellitus who underwent percutaneous coronary intervention; group 2 – 15 patients with acute myocardial infarction and diabetes mellitus who underwent exclusively conservative treatment; group 3 – 40 patients with acute myocardial infarction without diabetes who underwent percutaneous coronary intervention; group 4 – 17 patients with acute myocardial infarction without diabetes, who underwent exclusively conservative treatment.

Results and discussion. According to the obtained results, in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus, significantly lower levels of endothelial nitric oxide synthase were revealed, compared with patients without disturbances in carbohydrate metabolism, which indicates deeper impairments of endothelial function against the background of hyperglycemia and insulin resistance.

Analysis of the effect of reperfusion therapy showed a statistically significant increase in the level of endothelial nitric oxide synthase both in the group of patients with concomitant disorders of carbohydrate metabolism and without them, which indicates an improvement in the processes of endothelium-dependent dilation, regardless of the presence or absence of type 2 diabetes mellitus.

The obtained results testify to the positive effect of percutaneous coronary intervention at the level of eNOS, which, in our opinion, will help to improve the vasodilating properties of vascular endothelium and prevent a complicated course of acute myocardial infarction.

Conclusion. The patients with acute myocardial infarction and concomitant type 2 diabetes mellitus have significantly lower levels of endothelial nitric oxide synthase levels than patients without type 2 diabetes mellitus that indicates deep violations of endothelial function against background of metabolic changes associated with insulin resistance and hyperglycemia. Reperfusion therapy accelerates its restoration regardless of the presence or absence of type 2 diabetes mellitus.

Keywords: acute myocardial infarction, type 2 diabetes mellitus, endothelial nitric oxide synthase, reperfusion therapy.

ORCID and contributionship:
Tetiana S. Zaikina : 0000-0003-1587-2146 [A,D,F]
Diana V. Minukhina : 0000-0003-4091-5849 [A,B,C]
Ganna Yu. Tytova : 0000-0001-6876-083X [E,F]
Petro I. Rynchak: 0000-0002-7413-0970 [E,F]
Victoriia I. Zolotaikina: 0000-0002-5265-4861 [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
Tetiana S. Zaikina
Kharkiv National Medical University,
Department of Internal Medicine №2, Clinical Immunology and Allergology named after academician L.T.Malaya
4, Nauky Ave., Kharkiv 61022, Ukraine
tel: +380508127688, e-mail: zaikina_tatyana@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/jmbs06.05.169
УДК [616.12-008.331.1-056.257:616.127-008.1]-078:57.083.3
Золотарьова Т. В.

ВПЛИВ РАДІОЧАСТОТНОЇ АБЛЯЦІЇ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ ТА ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

Мета: оцінити вплив радіочастотної абляції на морфофункціональний стан серця у пацієнтів із фібриляцією передсердь та хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду на підставі 2-річного спостереження.

Матеріал та методи. У дослідження було включено 194 пацієнти середнім віком 59,3±8,5 років із фібриляцією передсердь та супутньою серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка I-III функціонального класу NYHA. Пацієнти були розподілені на 2 групи: 136 пацієнтів, яким було проведено радіочастотну катетерну абляцію, та 58 пацієнтів контрольної групи, яким не проводилось втручання та продовжувалась антиаритмічна фармакотерапія. За основними клініко-демографічними показниками пацієнти були співставлені. З метою оцінки морфофункціонального стану серця проводилась трансторакальна ехокардіографія на етапі включення у дослідження та 2 роки після.

Результати. За результатами проведеного аналізу у групі радіочастотної катетерної абляції через 2 роки після втручання виявлено: статистично значуще зменшення середнього показника кінцево-систолічного розміру лівого шлуночка (3,3±0,48 см проти 3,2±0,41 см, p <0,001); зменшився розмір лівого передсердя (4,3±0,71 см проти 4,2±0,30 см, p <0,001); статистично значущо збільшилась фракція викида лівого шлуночка (61,9±7,14% проти 63,9±5,65%, p <0,001); статистично значущо зменшилось значення рівняння E/e' (11,9±1,65 проти 9,4±1,48; p <0,001) та показник індексу маси міокарду лівого шлуночка (118,3±25,04 г/м^2 проти 116,4±18,04 г/м^2; p=0,045). У групі фармакотерапії: статистично значуще збільшення середнього показника кінцево-систолічного розміру лівого шлуночка (3,61±0,45 см проти 3,63±0,41, p=0,007); статистично значуще збільшення лівого передсердя (4,3±0,61 см проти 4,4±0,36; p <0,001) та правого передсердя (4,1±0,52 см проти 4,2±0,26; p <0,001); зменшення фракції викиду лівого шлуночка (58,1±6,12% проти 56,6±6,11; p <0,001); збільшення значення рівняння E/e' (12,1±1,63 проти 12,7±1,27; p=0,002) та зменшення рівня показнику індексу маси міокарду лівого шлуночка (120,5±24,05 г/м^2 проти 118,3±20,13 г/м^2; p=0,044).

Висновки. Радіочастотна абляція фібриляції передсердь у пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка з метою контролю синусового ритму асоціюється з покращенням морфофункціонального стану серця через 2 роки після проведеного втручання порівняно з антиаритмічною фармакотерапією, а саме: зменшується кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка, збільшується фракція викиду лівого шлуночка, покращується діастолічна функція лівого шлуночка за даними значення E/e', зменшується розмір лівого передсердя.

Ключові слова: морфофункціональний стан, серцева недостатність, абляція, фібриляція передсердь.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано у рамках науково-дослідної роботи «Дослідження прогностичних чинників клінічного перебігу та аналіз лікування пацієнтів після радіочастотної абляції фібриляції, тріпотіння передсердь та їх комбінації», № державної реєстрації 0120U101507.

Вступ. Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (СН-зФВЛШ) стала домінуючою формою серцевої недостатності у всьому світі разом із старінням населення у цілому та зростанням поширеності ожиріння, цукрового діабету та гіпертонії [1]. У загальній популяції СН-зФВЛШ визначається у 4,9% людей віком ≥60 років [2, 3].

СН-зФВЛШ зазвичай супроводжується аномаліями релаксації лівого шлуночка та пасивною скутістю, що призводить до порушення діастолічного наповнення ЛШ, вторинними змінами структур лівого передсердя (ЛП) [4]. Найпоширеніший механізм, за допомогою якого СН-зФВЛШ викликає фібриляцію передсердь (ФП), – це структурно-функціональна реконструкція ЛП [5].

Медикаментозний контроль ритму має обмежену ефективність при СН-зФВЛШ та достатньо високий ризик побічних ефектів [6]. У той же час, декілька досліджень показали, що ізоляція легеневих вен як лікування ФП у пацієнтів з СН-зФВЛШ безпечна та призводить до зворотнього ремоделювання міокарду ЛШ, покращує діастоличну та

насосну функцію через 12-34 місяців після процедури [7-9]. Але рандомізовані клінічні дослідження щодо структурно-функціонального стану серця та гемодинамічних параметрів після радіочастотної абляції (РЧА) легеневих вен у цієї категорії пацієнтів порівняно з фармакотерапією не проводились, тому переконливих даних не вистачає.

Мета дослідження. Оцінити вплив радіочастотної абляції на морфофункціональний стан серця у пацієнтів із фібриляцією передсердь та хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду на підставі 2-річного спостереження.

Матеріал та методи дослідження. Проспективне когортне нерандомізоване відкрите дослідження проводили на базі ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України ім. В.Т. Зайцева» у відділенні ультразвукової і клініко-інструментальної діагностики та мініінвазивних втручань. Було включено 194 пацієнти із ФП та супутньою СН-зФВЛШ I-III функціонального класу (ФК) New York Heart Association (NYHA). Діагноз СН-зФВЛШ встановлювався згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності (СН) від 2016 року [10]: ФВЛШ≥50%, наявність типових симптомів та/або ознак, діастолічна дисфункція ЛШ та/або відповідні структурні хвороби серця. Пацієнти були розподілені на 2 групи: 136 пацієнтів, яким було проведено РЧА та 58 пацієнтів контрольної групи, яким не проводилось втручання та продовжувалась антиаритмічна фармакотерапія.

Критерії виключення: вік молодше 30 та старше 80 років, ФВЛШ <50%, IV ФК NYHA або декомпенсація СН, кардіогенний шок, вроджені вади серця, набута вада серця середнього або важкого ступеню перебігу, протезовані клапани серця, гострий інфаркт міокарду або потреба в реваскуляризації, мозковий інсульт або тромбоемболія легеневої артерії давністю до 3 місяців, міокардит, перикардит, важкий перебіг захворювання легень, анемія, хронічна хвороба нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73м^2, печінкова недостатність, цукровий діабет 1 типу, важкий перебіг цукрового діабету 2 типу або у стадії декомпенсації, гіпо- або гіпертиреоз, онкологічні захворювання, інфекційні захворювання.

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.

Методика РЧА включала ізоляцію легеневих вен для пароксизмальної форми ФП та додатково проводилась лінійна абляція лінійних вогнищ, мітрального перешийка та трикуспідального перешийка при персистуючій ФП, при супутньому типовому тріпотінні передсердь. Втручання проводилось з помірною седацією. Після РЧА всі пацієнти отримували антиаритмічні препарати протягом 3 місяців («сліпий період»), якщо не було протипоказань.

Антиаритмічна фармакотерапія контрольної групи призначалась згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів по лікуванню ФП від 2016 року [11].

Пацієнти обох груп отримували антикоагулянтну терапію та термін визначався згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів по лікуванню ФП від 2016 року [11].

За основними клініко-демографічними показниками пацієнти були співставлені. Одержані базові характеристики (**табл. 1**).

З метою оцінки морфофункціонального стану серця проводилась трансторакальна ехокардіографія (тЕХОКГ) згідно чинних рекомендацій Американського товариства ехокардіографії та Європейської асоціації з серцево-судинної візуалізації [12]. Усі виміри здійснювались у двовимірному ультразвуковому зображенні (В-режим). Лінійні розміри ЛШ (кінцево-діастолічний розмір (КДР), кінцево-систолічний розмір (КСР), параметри для розрахунку індексу маси міокарду лівого шлуночка (іММЛШ), передньо-задній розмір ЛП) були отримані із парастернальної позиції по довгій осі ЛШ. Розмір правого передсердя (ПП) визначався у верхівковій чотирикамерній позиції. У подальшому розрахунок об'ємів ЛШ проводився за формулою Тейхольца та ФВЛШ автоматично розраховувалось програмним забезпеченням ультразвукового апарату. іММЛШ визначався за допомогою рівняння: ММЛШ/ППТ(г/м^2), де ППТ – площа поверхні тіла.

Через 2 роки після включення у дослідження тЕХОКГ проводилось повторно.

Також оцінювалась наявність епізодів рецидиву ФП після втручання/початку спостереження протягом 2-річного періоду, виключаючи епізоди порушення ритму протягом «сліпого періоду» для групи РЧА. Рецидивом вважався задокументований на електрокардіограмі епізод надшлуночкової аритмії або ФП, що тривав більше 30 секунд.

Отримані дані після формування бази даних оброблялися в Microsoft Excel, SPSS 20.0. Для описання якісних ознак розраховувались абсолютні

Таблиця 1 – Базові демографічні та клінічні характеристики пацієнтів

Характеристики	Група РЧА, n=136	Контрольна група, n=58	p
Вік (M±SD, роки)	59,7±8,6	58,2±8,1	0,146
Чоловіча стать, (n,%)	62(46,3)	26(46,6)	0,902
ІМТ (M±SD, кг/м^2)	28,2±5,1	29,3±5,4	0,510
Тривалість ФП (M±SD,місяці)	53,2±45,8	51,4±46,6	0,364
Частота пароксизмів/місяць (M±SD)	10,7±10,2	4,6±4,9	0,001
Пароксизмальна форма (n,%)	58(42,6)	15(25,9)	0,001
Персистуюча форма (n,%)	71(52,9)	16(27,5)	
Тривало персистуюча (n,%)	2(1,5)	27(46,6)	
ТП (n,%)	36(26,5)	19(32,8)	0,375
Середній ФК NYHA (M±SD)	1,8±0,6	2,1±07	0,723
Клас EHRA (M±SD)	3,1±0,5	2,9±0,6	0,051
Середній CHA_2DS_2-VASc (M±SD)	2,5±1,2	2,0±1,4	0,004
Середній HAS-BLED(M±SD)	1,7±0,9	2,1±0,8	0,126
ІХС (n,%)	48(35,2)	10(17,2)	0,016
АГ (n,%)	98(72,1)	43(74,1)	0,456
Цукровий діабет 2 типу (n,%)	18 (13,2)	8(13,8)	0,541
Інсульт/ТІА (n,%)	13(9,6)	5(8,6)	0,519
САТ (M±SD, мм рт.ст.)	131,6±13,5	132,5±21,4	0,948
ДАТ, (M±SD, мм рт.ст.)	82,2±7,9	85,3±12,7	0,127

Примітки: ІМТ– індекс маси тіла; ФП – фібриляція передсердь; ТП – тріпотіння передсердь; ФК NYHA – функціональний клас Нью-Йоркської Асоціації серця; ІХС – ішемічна хвороба серця; АГ – артеріальна гіпертензія; ТІА – транзиторна ішемічна атака; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

та відносні частоти (n, %). Для опису кількісних показників використовували середнє значення (M)±стандартне відхилення (SD). Для порівняння груп для незалежних змінних використовували U-критерій Манна-Уітні. Для виявлення предикторів нормалізації показників потенційні фактори тестувалися за допомогою бінарного регресійного аналізу, розраховувались відношення шансів (ВШ, odds ratio) та 95% довірчі інтервали (ДІ). Значення вважались статистично значущими при p <0,05.

Результати дослідження. За результатами проведеного аналізу (**табл. 2**) у групі РЧА через 2 роки після втручання виявлено: статистично значуще зменшення середнього показника КСР ЛШ (95% ДІ до втручання значення 3,21-3,33, через 2 роки – 3,16-3,30); також, значно зменшився розмір лівого передсердя (95% ДІ до втручання значення 4,25-4,41, через 2 роки – 4,19-4,29), максимальне значення якого до процедури складало 6,4 см, а після – 5,2 см; статистично значущо збільшилась ФВЛШ (95% ДІ до втручання значення 61,16-63,43, через 2 роки – 62,98-64,90) (**рис. 1**); статистично значущо зменшилось значення рівняння E/e', яке знизилось до рівня 9,4±1,48 (95% ДІ 9,15-9,66) та показник іММЛШ – після втручання сягнув 116,4±18,04 (95% ДІ 116,15-117,24). При цьому не було виявлено статистично значущих змін за 2-річний період спостереження за даними показників САТ, ДАТ, ЧСС, КДР, розмір ПП.

У контрольній групі за даними змін гемодинамічних показників на 2-річному етапі спостереження відмічалось: статистично значуще збільшення середнього показника КСР ЛШ (95% ДІ на початку спостереження 3,53-3,77, через 2 роки – 3,54-3,76); статистично значуще збільшення ЛП (95% ДІ на початку спостереження 4,13-4,47, через 2 роки – 4,27-4,47) максимальне значення якого до

Таблиця 2 – Зміни морфофункціональних показників серця через 2 роки після початку спостереження

Показник	Група РЧА		p	Контрольна група		p
	до втручання	2-річний етап		початок спостереження	2-річний етап	
САТ (M±SD, мм рт.ст.)	131,6±13,5	130,5±9,44	0,747	132,5±16,4	130,3±8,75	0,736
ДАТ, (M±SD, мм рт.ст.)	82,2±7,9	80,3±7,7	0,134	85,3±12,7	80,3±7,7	0,147
ЧСС (M±SD, 1/мин)	80,4±24,53	79,8±14,53	0,078	84,5±20,62	80,5±13,43	0,068
КДР, (M±SD, см)	5,0±0,51	5,0±0,48	0,617	5,19±0,45	5,17±0,56	0,452
КСР, (M±SD, см)	3,3±0,48	3,2±0,41	0,001	3,61±0,45	3,63±0,41	0,007
Діаметр ЛП, (M±SD, см)	4,3±0,71	4,2±0,30	0,001	4,3±0,61	4,4±0,36	<0,001
Діаметр ПП, (M±SD, см)	4,1±0,52	4,1±0,33	0,214	4,1±0,52	4,2±0,26	<0,001
ФВЛШ, (M±SD, %)	61,9±7,14	63,9±5,65	<0,001	58,1±6,12	56,6±6,11	<0,001
E/e' відношення	11,9±1,65	9,4±1,48	<0,001	12,1±1,63	12,7±1,27	0,002
іММЛШ, (M±SD, г/м^2)	118,3±25,04	116,4±18,04	0,045	120,5±24,05	118,3±20,13	0,044

Примітки: M – середнє значення; SD - стандартне відхилення; КДР – кінцево-діастолічний розмір; КСР – кінцево-систолічний розмір; ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; ЛП – ліве передсердя; ПП – праве передсердя; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

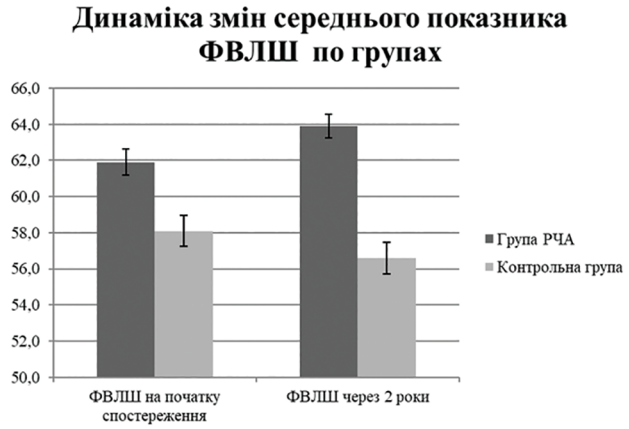


Рис. 1 – Динаміка змін середнього показника ФВЛШ у групі РЧА та у контрольній групі на 2-річному етапі спостереження

процедури складало 6,0 см, а після – 6,2 см, та ПП (95% ДІ на початку спостереження 3,95-4,18, через 2 роки – 4,12-4,26), зменшення ФВЛШ (95% ДІ на початку спостереження 56,57-59,77, через 2 роки – 54,85-58,23) (рис. 1), збільшення значення рівняння E/e' (95% ДІ на початку спостереження 11,62-12,48, через 2 роки – 12,44-13,11), зменшення рівня показнику іММЛШ до 118,3±20,13 (95% ДІ 117,92-118,92). Як і у групі РЧА, не було виявлено статистично значущих змін за 2-річний період спостереження за даними показників САТ, ДАТ, ЧСС, КДР.

За результатами оцінки рівня рецидиву протягом 2 років спостереження у групі РЧА 52,9% (72 пацієнтів) залишались вільними від рецидивів ФП або будь-якої іншої передсердної тахіаритмії, тоді як у контрольній групі число рецидивів ФП досягло 93% (54 пацієнти). Час виникнення 1 рецидиву ФП був достовірно ранішим у контрольної групи, ніж у групі РЧА (5,5±4,3 місяців проти 10,6±6,2, p=0,001).

У подальшому проводилась оцінка тЕХОКГ показників у групі РЧА в залежності від наявності рецидиву впродовж 2 років спостереження.

У підгрупі з рецидивом значення КДР до втручання та на 2-річному етапі обстеження було статистично значущо вищим, ніж у підгрупі без рецидиву (до втручання – 5,19±0,51 см проти 4,86±0,46, p <0,001; через 2 роки після втручання – 5,17±0,48 проти 4,86±0,44, p <0,001)) (**рис. 2**). При цьому у динаміці через 2 роки у кожній підгрупі окремо даних за статистично значущі зміни за цим показником немає: у підгрупі з рецидивом 5,19±0,51 см до РЧА проти 5,17±0,48 через 2 роки, p=0,251; у підгрупі без рецидиву - 4,86±0,46 до РЧА проти 4,86±0,44, p=0,544.

Значення КСР у підгрупі з рецидивом до втручання та на 2 річному етапі обстеження було статично значущо вищим, ніж у підгрупі без рецидиву (до втручання – 3,47±0,47 см проти 3,14±0,45 см, p <0,001; через 2 роки після – 3,34±0,40 см проти 3,13±0,45 см, p=0,002) (**рис. 3**). При цьому також

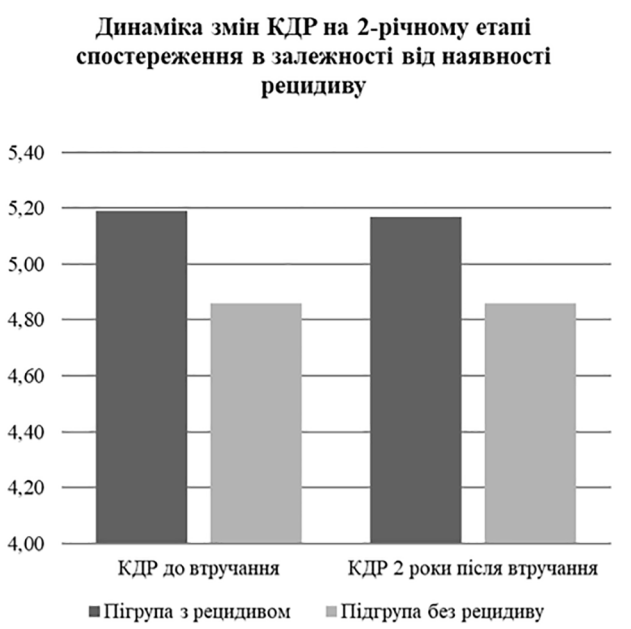


Рис. 2 – Динаміка змін середнього показника КДР на 2-річному етапі спостереження в залежності від наявності рецидиву у підгрупі РЧА

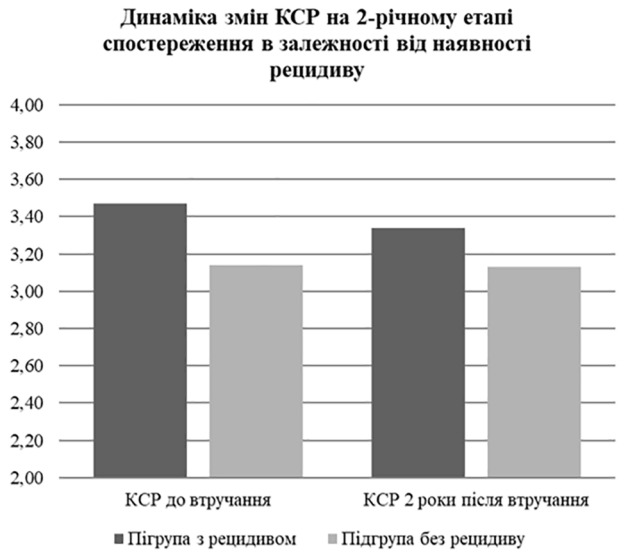


Рис. 3 – Динаміка змін середнього показника КСР на 2-річному етапі спостереження в залежності від наявності рецидиву у підгрупі РЧА

було відмічено статистично значуще зниження КСР на 2-річному етапі від початку спостереження у підгрупі з рецидивом (3,47±0,47 см до втручання, 3,34±0,40 см через 2 роки після втручання, p <0,001), чого не відбувалося у групі без рецидиву (p=0,462).

За даними середнього рівня ФВЛШ у підгрупах через 2 роки від початку спостереження різниці виявлено не було (у групі з рецидивом – 63,37±6,13% проти 64,44±5,18% у групі без рецидиву, p=0,459) (**рис. 4**). Окремо слід відзначити, що у підгрупі з рецидивом на 2-річному етапі 4,7% пацієнтів мали зниження ФВЛШ нижче 50%, чого не було виявлено у підгрупі без рецидиву.

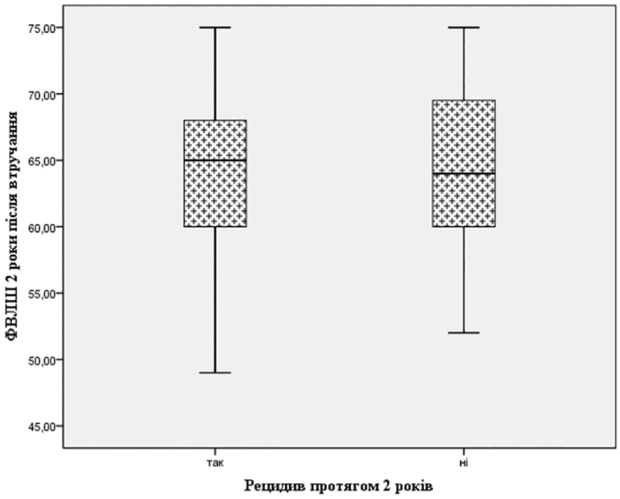


Рис. 4 – ФВЛШ на 2-річному етапі спостереження в залежності від наявності рецидиву у підгрупі РЧА

За даними середнього показника розміру ЛП до абляції у підгрупі з рецидивом він був статистично значущо вищим, ніж у підгрупі без рецидиву (4,65±0,41 см проти 4,05±0,30 см, p <0,001). На 2-річному етапі спостереження у підгрупі с рецидивом ЛП виявився більшим, ніж у підгрупі без рецидиву (4,46±0,25 см проти 4,05±0,19 см, p <0,001).

За даними середнього розміру ПП до втручання у підгрупі з рецидивом виявлено статистично значущо вищий рівень цього показника, ніж у групі без рецидиву (4,27±0,57 см проти 4,04±0,42, p=0,025). Більш виражена різниця була виявлена при оцінці показника на 2-річному етапі спостереження (4,26±0,40 проти 4,01±0,20, p <0,001).

При оцінці рівняння E/e' окремо по підгрупах на 2-річному етапі спостереження виявлено статистично значуще зниження показнику незалежно від наявності рецидиву протягом 2 років. У підгрупі з рецидивом E/e' знизилось з 11,70±1,82 до 9,78±1,72, p <0,001; у підгрупі без рецидиву – з 12,14±1,45 до 9,07±1,14, p <0,001. При цьому до втручання статистично значущої різниці між підгрупами за цим показником виявлено не було (p=0,092), але на 2-річному етапі за даними ЕХОКГ у підгрупі без рецидиву значення рівняння E/e' було статистично нижчим (p=0,001).

За допомогою бінарної логістичної регресії був проведений пошук факторів, які впливають на зменшення розміру ЛП у групі РЧА (**табл. 3**). За результатом цього дослідження встановлено, що відсутність рецидиву протягом 2 років після РЧА та значення рівняння E/e' до втручання є найбільш чутливим предикторами зменшення розміру лівого передсердя. Шанс нормалізації розміру ЛП в 3,7 рази вище у пацієнтів без рецидиву та 1,5 рази при більш низькому значенні рівняння E/e'.

Обговорення отриманих результатів. Отримані дані свідчать про позитивний вплив РЧА на морфофункціональний стан серця у пацієнтів з ФП та СН-зФВЛШ за рахунок зменшення розміру ЛП, КДР, КСР, зростання ФВЛШ, значення рівняння E/e'; причому, наявність рецидиву протягом 2 років спостереження у цій групі не пов'язано суттєво з його зменшенням.

На даний час немає єдиної думки щодо лікування ФП у пацієнтів з СН-зФВЛШ згідно європейських рекомендацій [6]. Це, насамперед, пов'язано з тим, що у рандомізовані дослідження щодо ефективності РЧА включались пацієнти з СН зі зниженою ФВЛШ, або частка пацієнтів з СН була замалою [6, 13, 14].

ФП впливає на діастолічну функцію серця, викликаючи неповне розслаблення, завдяки чому міокард залишається в постійному активованому стані. Відсутність передсердного внеску у наповнення шлуночків може ще більше погіршити діастолічну функцію. Тому, теоретично, пацієнти з СН-зФВЛШ можуть отримати більшу користь від стратегії контролю ритму у плані лікування ФП [15].

Таблиця 3 – Предиктори зменшення розміру ЛП після РЧА

Змінна	B	ВШ	95% ДІ		p
			нижня границя	верхня границя	
Вік	0,065	1,067	0,983	1,158	0,122
Стать	-0,644	0,525	0,158	1,747	0,294
Пароксизмальна форма ФП	0,129	1,138	0,345	3,751	0,832
АГ	0,725	2,065	0,485	8,797	0,278
ЦД	-1,220	0,295	0,033	2,671	0,278
ІХС	1,393	4,028	0,001	4,475	0,979
Рецидив аритмії	-3,612	0,27	0,003	0,261	0,002
Розмір ПП до втручання	1,176	3,243	0,3,5	34,492	0,329
Розмір ПП через 2 роки після РЧА	-3,232	0,039	0,001	1,471	0,080
ФВЛШ до втручання	0,005	1,005	0,851	1,188	0,950
ФВЛШ через 2 роки після РЧА	-0,087	0,917	0,754	1,116	0,386
E/e' до втручання	0,418	1,519	0,986	2,339	0,058
E/e' через 2 роки після РЧА	-0,209	0,811	0,497	1,324	0,403

Примітки: B – коефіцієнт регресії B; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; АГ – артеріальна гіпертензія; ЦД – цукровий діабет; ІХС – ішемічна хвороба серця; ПП – праве передсердя; ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка.

Один із перших метааналізів, де порівнювалася результативність катетерної абляції та фармакотерапії, опубліковано групою дослідників під керівництвом Min Zhu [16]. Проаналізувавши результати трьох рандомізованих контрольованих досліджень (n = 143), науковці підтвердили здатність катетерної абляції поліпшувати ФВЛШ, а також зазначили зниження функціонального класу за NYHA порівняно з медикаментозним контролем ритму у разі персистуючої ФП у пацієнтів із СН. У подальшому у ще одному метааналізі було виявлено, що катетерна абляція ФП у пацієнтів з СН асоціюється з позитивними морфологічними змінами структур серця та поліпшенням якості життя порівняно контролем [17].

Нещодавнє дослідження також продемонструвало зменшення розмірів ЛП у пацієнтів після абляції, та чим швидше зменшувався розмір ЛП протягом перших 6 місяців спостереження, тим менше був ризик рецидиву ФП. Автори дослідження запропонували розглядати темп зменшення ЛП як новий предиктор ефективності абляції стійкої ФП в утриманні синусового ритму [18]. Нажаль, у дослідження було включено лише 21 (16%) пацієнт з СН та не має даних щодо типу.

Важливим внеском у розуміння проблем лікування ФП у пацієнтів з СН-зФВЛШ є публікація результатів дослідження M. Rattka та інших, де вивчався вплив катетерної абляції ФП саме у пацієнтів з цим типом СН. Було виявлено, що абляція легеневих вен з приводу ФП призвела до зворотного ремоделювання ЛШ. Товщина міжшлуночкової перетинки та іММЛШ значно покращилися після процедури абляції, тоді як співвідношення E/e' показало незначну тенденцію до поліпшення. Більш того, майже у половини пацієнтів через 12 місяців після втручання не було даних за СН-зФВЛШ згідно чинних діагностичних критеріїв. При аналізі факторів, які впливають на нормалізацію функції ЛШ, відсутність рецидиву виявилася найголовнішою. Тому успішна катетерна абляція субстрату аритмії розглядається як запорука ефективного лікування СН-зФВЛШ з ФП [7].

Висновки. Радіочастотна абляція фібриляції передсердь у пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка з метою контролю синусового ритму асоціюється з покращенням морфофункціонального стану серця через 2 роки після проведеного втручання порівняно з антиаритмічною фармакотерапією, а саме: зменшується кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка, збільшується фракція викиду лівого шлуночка, покращується діастолічна функція лівого шлуночка за даними значення E/e', зменшується розмір лівого передсердя. Відсутність рецидиву протягом 2 років після радіочастотної абляції та значення рівняння E/e' до втручання є найбільш чутливим предикторами зменшення розміру лівого передсердя.

Перспективи подальших досліджень. Видається доцільним вивчення морфофукціонального стану серця у пацієнтів з серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка після успішної радіочастотної абляції фібриляції передсердь на більш тривалому періоді спостереження та пошук факторів, що сприяють позитивним змінам.

References

1. Borlaug B. A. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiolog*. 2020; 17(9): 559-573. PMID: 32231333. doi: 10.1038/s41569-020-0363-2
2. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(3): 242-252. PMID: 26727047. doi: 10.1002/ejhf.483
3. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019; 40(40): 3297-3317. PMID: 31504452. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641
4. Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation. *J Am Col Cardiol*. 2016; 68(2): 2217-2228. PMID: 27855811. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.048
5. Packer M, Lam CSP, Lund LH, Redfield MM. Interdependence of Atrial Fibrillation and Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction Reflects a Common Underlying Atrial and Ventricular Myopathy. *Circulation.* 2020; 141(1): 4-6. PMID: 31887078. doi: 10.1161/circulationaha.119.042996
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021; 42(36): 3599-3726. PMID: 34447992. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368

7. Rattka M, Pott A, Kühberger A, Weinmann K, Scharnbeck D, Stephan T, et al. Restoration of sinus rhythm by pulmonary vein isolation improves heart failure with preserved ejection fraction in atrial fibrillation patients. *Europace*. 2020; 22(9): 1328-1336. PMID: 32449907. PMCID: PMC7478318. doi: 10.1093/europace/euaa101
8. Black-Maier E, Ren X, Steinberg BA, Green CL, Barnett AS, Rosa NS, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Heart Rhythm*. 2018; 15(5): 651-657. PMID: 29222043. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.12.001
9. Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, Sugano A, Atsumi A, Yamamoto M, et al. Efficacy, Safety, and Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Col Cardiol*. 2013; 62(20): 1857-1865. PMID: 23916940. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.020
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016; 37(27): 2129-2200. PMID: 27206819. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
11. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016; 37(38): 2893-2962. PMID: 27567408. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J.* 2015; 16(3): 233-271. PMID: 25712077. doi: 10.1093/ehjci/jev014
13. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, Al-Khalidi HR, Silverstein AP, Noseworthy PA, et al. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure. *Circulation.* 2021; 143: 1377-1390. PMID: 33554614. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050991
14. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018; 378(5): 417-427. PMID: 29385358. doi: 10.1056/nejmoa1707855
15. Ichijo S, Miyazaki S, Kusa S, Nakamura H, Hachiya H, Kajiyama T, et al. Impact of catheter ablation of atrial fibrillation on long-term clinical outcomes in patients with heart failure. *J Cardiol*. 2018; 72(3): 240-246. PMID: 29609877. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.02.012
16. Zhu M, Zhou X, Cai H, Wang Z, Xu H, Chen S, et al. Catheter ablation versus medical rate control for persistent atrial fibrillation in patients with heart failure. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(30): e4377. PMID: 27472728. PMCID: PMC5265865. doi: 10.1097/md.0000000000004377
17. Ma Y, Bai F, Qin F, Li Y, Tu T, Sun C, et al. Catheter ablation for treatment of patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018; 18(1): 165. PMID: 30103676. PMCID: PMC6090632. doi: 10.1186/s12872-018-0904-3
18. Kagawa Y, Fujii E, Fujita S, Ito M. Association between left atrial reverse remodeling and maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Heart Vessels*. 2019; 35(2): 239-245. PMID: 31346694. PMCID: PMC6981322. doi: 10.1007/s00380-019-01475-1

УДК [616.12-008.331.1-056.257:616.127-008.1]-078:57.083.3

ВЛИЯНИЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛЯЦИИ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Золотарёва Т. В.

Резюме. *Цель:* оценить влияние радиочастотной абляции на морфофункциональное состояние сердца у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса на основании 2-летнего наблюдения.

Материал и методы. В исследование были включены 194 пациента средним возрастом 59,3±8,5 лет с фибрилляцией предсердий и сопутствующей сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка I-III функционального класса NYHA. Пациенты были разделены на 2 группы: 136 пациентов, которым была проведена радиочастотная катетерная абляция; и 58 пациентов контрольной группы, которым не проводилось вмешательство и продолжалась антиаритмическая фармакотерапия. По основным клинико-демографическим показателям пациенты были сопоставимы. С целью оценки морфофункционального состояния сердца проводилась трансторакальная эхокардиография на этапе включения в исследование и 2 года после.

Результаты. По результатам проведенного анализа в группе радиочастотной катетерной абляции через 2 года после вмешательства выявлено: статистически значимое уменьшение среднего показателя конечно-систолического размера левого желудочка (3,3±0,48 см против 3,2±0,41 см, p <0,001); уменьшился размер левого предсердия (4,3±0,71 см против 4,2±0,30 см, p <0,001); статистически

значимо увеличилась фракция выброса левого желудочка (61,9±7,14% против 63,9±5,65%, p <0,001); статистически значимо уменьшилось отношение E/e' (11,9±1,65 против 9,4±1,48; p <0,001) и показатель индекса массы миокарда левого желудочка (118,3±25,04 г/м^2 против 116,4±18,04 г/м^2; p=0,045). В группе фармакотерапии отмечалось: статистически значимое увеличение среднего показателя конечно-систолического размера левого желудочка (3,61±0,45 см против 3,63±0,41, p=0,007); статистически значимое увеличение левого предсердия (4,3±0,61 см против 4,4±0,36; p <0,001) и правого предсердия (4,1±0,52 см против 4,2±0,26; p <0,001); уменьшение фракции выброса левого желудочка (58,1±6,12% против 56,6±6,11; p <0,001); увеличесние значения отношения E/e' (12,1±1,63 против 12,7±1,27; p=0,002) и уменьшения уровня показателя индекса массы миокарда левого желудочка (120,5±24,05 г/м^2 против 118,3±20,13 г/м^2; p=0,044).

Выводы. Радиочастотная абляция фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка с целью контроля синусового ритма ассоциируется с улучшением морфофункционального состояния сердца через 2 года после проведенного вмешательства по сравнению с антиаритмической фармакотерапией, а именно: уменьшается конечно-систолический размер левого желудочка, увеличивается фракция выброса левого желудочка, улучшается диастолическая функция левого желудочка по данным значения E/e', уменьшается размер левого предсердия.

Ключевые слова: морфофункциональное состояние, сердечная недостаточность, абляция, фибрилляция предсердий.

UDC [616.12-008.331.1-056.257:616.127-008.1]-078:57.083.3

Radiofrequency Ablation Impact on the Morpho-Functional State of the Heart in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure

Zolotarova T. V.

Abstract. *The purpose of the study* was to evaluate the radiofrequency ablation impact on the morpho-functional state of the heart in patients with atrial fibrillation and chronic heart failure with preserved ejection fraction based on 2-year follow-up.

Materials and methods. The study included 194 patients with an average age of 59.3±8.5 years with atrial fibrillation and concomitant heart failure with preserved left ventricular ejection fraction of I-III functional class of New York Heart Association. Patients were divided into 2 groups: 136 patients who underwent radiofrequency catheter ablation and 58 patients in the control group who did not undergo intervention and continued antiarrhythmic pharmacotherapy. Patients were comparable in terms of basic clinical and demographic indicators. In order to assess the morpho-functional state of the heart, transthoracic echocardiography was performed at the stage of inclusion in the study and 2 years after.

Results and discussion. According to the results of the analysis in the radiofrequency catheter ablation group 2 years after the intervention revealed: a statistically significant decrease in the mean end-systolic diameter of the left ventricle (3.3±0.48 cm versus 3.2±0.41cm, p <0.001); decreased size of the left atrium (4.3±0.71 cm versus 4.2±0.30 cm, p <0.001); left ventricular ejection fraction increased significantly (61.9±7.14% versus 63.9±5.65%, p <0.001); the E/e' ratio decreased statistically significantly (11.9±1.65 versus 9.4±1.48; p <0.001) and the left ventricular myocardial mass index (118.3±25.04 g/m^2 versus 116.4±18.04 g/m^2; p=0.045). In the pharmacotherapy group there were: a statistically significant increase in the average end-systolic size of the left ventricle (3.61±0.45 cm versus 3.63±0.41, p=0.007); statistically significant increased left atrium (4.3±0.61 cm versus 4.4±0.36; p <0.001) and the right atrium (4.1±0.52 cm versus 4.2±0.26; p <0.001); decreased left ventricular ejection fraction (58.1±6.12% versus 56.6±6.11; p <0.001); increased values of the ratio E/e' (12.1±1.63 versus 12.7±1.27; p=0.002) and decreased level of the left ventricular myocardial mass index (120.5±24.05 g/m^2 versus 118.3±20.13 g/m^2; p=0.044).

Conclusion. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction to control sinus rhythm is associated with improved morpho-functional state of the heart at the 2-year follow-up compared with antiarrhythmic pharmacotherapy strategy: the left ventricular ejection fraction increases, the left ventricular diastolic function improves according to the E/e' value, the size of the left atrium decreases.

Keywords: morpho-functional state, heart failure, ablation, atrial fibrillation.

ORCID and contributionship:
Tetiana V. Zolotarova : 0000-0001-6226-6769 A,B,C,D,E,F

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

CORRESPONDING AUTHOR
Tetiana V. Zolotarova
V. N. Karazin Kharkiv National University,
Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation
29, Akademika Kurchatova Ave., Kharkiv 61108, Ukraine
tel: +38050 214 08 28, e-mail: tatiana.zolotarova@karazin.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/jmbs06.05.178
УДК 577.175.8:616.126-31:616-056.52
Коваль С. М., Рєзнік Л. А.,
Старченко Т. Г., Пенькова М. Ю.

ІНСУЛІНОПОДІБНИЙ ФАКТОР РОСТУ-1 ТА РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ

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

Мета - дослідити роль інсуліноподібного фактору росту-1 у механізмах ремоделювання лівого шлуночка серця у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням.

Матеріал та методи. До обстеження було залучено 42 пацієнта з артеріальною гіпертензією та абдомінальним ожирінням і 22 з артеріальною гіпертензією та нормальною масою тіла. Структурні показники серця визначали за допомогою ехокардіографічного дослідження. Визначення рівня інсуліноподібного фактору росту-1 у сироватці крові проводили імуноферментним методом.

Результати. Встановлено, що при артеріальній гіпертензії з абдомінальним ожиріння найбільш високі показники інсуліноподібного фактору росту-1 виявлені при нормальній геометрії лівого шлуночка, а при концентричній гіпертрофії та ексцентричній гіпертрофії спостерігається поступове вірогідне зменшення цього фактору росту та відмічаються його вірогідні відмінності у порівнянні з нормальною геометрією. Звертає увагу не лише поступове зменшення інсуліноподібного фактору росту-1 від нормальної геометрії до концентричної геометрії та ексцентричної геометрії, а й вірогідні відмінності між даним фактором росту при концетричній геометрії та ексцентричній геометрії, що свідчить про значення дефіциту інсуліноподібного фактору росту-1 в формуванні патологічного ремоделювання. При артеріальній гіпертензії з нормальною вагою вірогідні відмінності цього фактору росту отримані лише між нормальною та ексцентричною геометрією лівого шлуночка.

Висновки. Отримані в результаті дослідження дані можуть свідчити про відмінності в перебігу артеріальної гіпертензії, обтяженою абдомінальним ожирінням у порівнянні з пацієнтами на артеріальну гіпертензію з нормальною масою тіла. Саме асоціація артеріальної гіпертензії з абдомінальним ожирінням викликає зменшення синтезу інсуліноподібного фактору росту-1 внаслідок чого відбувається прискорений розвиток патологічної геометрії лівого шлуночка з подальшою маніфестацією серцевої недостатності. Такі результати дозволяють розширити уявлення про механізми формування серцевого ураження у хворих на артеріальну гіпертензію та особливо при її поєднанні з ожирінням.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, інсуліноподібний фактор росту-1, серцеве ремоделювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в межах прикладної НДР Державної Установи «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» (м. Харків, Україна) «Розробити методи оптимізації лікування хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням на підставі вивчення гуморальних і епігенетичних факторів та параметрів мікробіоти кишечника», № держ. реєстрації 0120U000070. Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України. Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті. Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається одним з найпоширеніших серцево-судинних захворювань. Щорічно вона стає причиною близько 10 млн. смертей та 200 млн. випадків інвалідності [1]. Тривале підвищення артеріального тиску призводить до ураження органів-мішеней – часто безсимптомних структурних та функціональних змін з боку серця, судин, головного мозку, нирок та сітківки. Наявність таких субклінічних уражень суттєво збільшує загальний серцево-судинний ризик хворих на АГ. Додатковий несприятливий вплив на структурно-функціональні параметри серця викликає абдомінальне ожиріння (АО), яке поглиблює процеси ремоделювання серцево-судинної системи [2-4]. Важливим етапом оцінки прогнозу цієї патології і підходів до його лікування є встановлення не лише наявності гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) з визначенням його типу, а й вивчення патогенетичних механізмів ремоделювання серця у пацієнтів на АГ з АО [5]. Результати ряду досліджень свідчать про залучення у процеси структурно-функціональної перебудови серця такої біологічно активної речовини, як інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) [6, 7]. ІФР-1 – поліпептидний фактор росту, близький за своїми фізіологічними властивостями до інсуліну. У теперішній час інсулін та ІФР-1 розглядають як єдину сигнальну

систему, яка регулює не тільки метаболічні процеси, але й процеси клітинного росту та диференціації [8-10]. Тому, актуальним представляється з'ясування ролі ІФР-1 в розвитку серцевого ремоделювання у хворих на АГ з АО.

Мета роботи – дослідити роль ІФР-1 у механізмах ремоделювання лівого шлуночка серця у хворих на АГ з АО.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводились у відділі артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень на базі спеціалізованого відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Було обстежено 64 хворих на АГ II стадії 2-3 ступеню з нормальною масою тіла (НМТ) та АО I-III ст. Основну групу склали 42 хворих на АГ з АО I-III ст. (середній вік (61±3,4) роки), групу порівняння – 22 хворих на АГ з нормальною масою тіла (НМТ), середній вік - (59,5±4,1) роки.

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.

Всім хворим проводили загально-клінічне лабораторне та інструментальне обстеження. Виявлення і оцінку ступеня АО проводили за критеріями ВООЗ та АТР III [11]. Ступінь, стадію АГ, наявність ФР ССЗ оцінювали відповідно до діючих рекомендацій [12].

Структурні показники серця визначали за допомогою ехокардіографічного дослідження у В и М-режимах на ультразвуковому сканері Ultima PA (№00342) за стандартною методикою.

Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою Американського ехокардіографічного товариства (American Society of Echocardiography):

$$ММЛШ = 0,8 \times \{1,04 [(КДР + ТМШПд + ТЗСЛШд) – (КДР)^3]\} + 0,6,$$

де КДР – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка; ТМШПд – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу; ТЗСЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу.

ГЛШ оцінювали за двома різними формулами в залежності від наявності у хворого нормальної маси тіла або ожиріння.

У хворих з нормальною масою тіла ГЛШ оцінювали за індексом маси міокарда (ІММЛШ), який визначали як співвідношення ММЛШ до площі поверхні тіла в м^2. Критерієм ГЛШ у даних хворих вважали ІММЛШ ≥115 г/м^2 для чоловіків і ІММЛШ ≥95 г/м^2 для жінок.

У хворих з ожирінням або його абдомінальною формою (АО) ГЛШ оцінювали також за індексом маси міокарда (ІММЛШ), який однак визначали як співвідношення ММЛШ до площі поверхні тіла в м^{2,7}. Критерієм ГЛШ у даних хворих вважали ІММЛШ ≥50 г/м^{2,7} для чоловіків і ІММЛШ ≥47 г/м^{2,7} для жінок.

Для оцінки геометричної перебудови ЛШ розраховували відносну товщину стінок ЛШ за формулою [13]:

$$Відносна товщина стінок ЛШ = [2 \times ТЗС ЛШд) / КДР],$$

де ТЗС ЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу; КДР – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка.

Нормальним значенням відносної товщини стінок ЛШ вважали 0,42. Виділяли наступні типи ремоделювання ЛШ:

1. Нормальна геометрія ЛШ – ІММЛШ ≤115 г/м^2, ВТС ЛШ ≤ 0,42;
2. Концентричне ремоделювання ЛШ – ІММЛШ ≤ 115 г/м^2, ВТС ЛШ> 0,42;
3. Концентрична ГЛШ – ІММЛШ> 115 г/м^2, ВТС ЛШ > 0,42;
4. Ексцентрична ГЛШ – ІММЛШ> 115 г/м^2, ВТС ЛШ ≤ 0,42.

Визначення рівня ІФР-1 у сироватці крові проводили імуноферментним методом із використанням наборів фірми DSL (США).

Отримані дані були проаналізовані за допомогою комп'ютерної програми SPSS 19.0. для Windows XP. Дані дослідження не відповідали критеріям нормального розподілу (критерієм Шапіро–Уілка) і представлені у вигляді медіани і інтерквартильного інтервалу (Me [25%;75 %]). Відмінності вважалися статистично значущими при p <0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. За даними ехокардіографічного дослідження ГЛШ діагностували у 30 осіб (71,4%) з АГ з АО та у 9 осіб (40,9%) хворих на АГ з НМТ (p <0,05). При аналізі поширеності різних типів геометрії ЛШ встановлено, що концентрична ГЛШ (КГЛШ) спостерігалась у 21 хворого (50%) основної групи та у 7 хворих (31,8%) групи контролю (p<0,05), а ексцентрична ГЛШ (ЕГЛШ) – у 9 (21,4%) пацієнтів основної групи та у 2 (9,1%) пацієнтів групи контролю (p<0,05). Отримані результати свідчать про перевагу гіпертрофічних типів в структурній перебудові серця і формуванні несприятливих типів геометрії лівого шлуночка у разі наявності АО у обстежуваних.

Дослідження рівнів ІФР-1 у обстежених хворих в залежності від типу серцевого ремоделювання представлено в **табл. 1.**

Таблиця 1 – Рівень ІФР-1 у обстежених хворих на АГ в залежності від наявності чи відсутності АО при різній геометрії лівого шлуночка серця

Тип геометрії лівого шлуночка	Хворі на АГ з АО (n=42)	Хворі на АГ з НМТ (n=22)
Нормальна геометрія	145,4 [107,5; 180,3] (n=12)	182,2 [135,6; 225,3] (n=13) P_3<0,001
КГЛШ	110,6 [82,4; 165,4] (n=21) P_1<0,001	161,5 [121,4; 201,7] (n=7) $P_{1>}$0,05 P_3<0,001
ЕГЛШ	89,3 [66,2; 111,8] (n=9) P_1<0,001 P_2<0,01	132,4 [98,3; 165,1] (n=2) P_1<0,05 P_2<0,01 P_3<0,001

Примітки: P_1- різниця вірогідна між групами хворих з НГ та КГЛШ; P_2- різниця вірогідна між групами хворих з КГЛШ та ЕГЛШ; P_3 - різниця вірогідна між групами хворих на АГ з АО та хворими на АГ з НМТ

Як свідчать отримані дані, при АГ з АО найбільш високі показники ІФР-1 виявлені при НГЛШ, а при КГЛШ та ЕГЛШ спостерігається поступове вірогідне зменшення цього фактору росту та відмічаються його вірогідні відмінності у порівнянні з НГ. Звертає увагу не лише поступове зменшення ІФР-1 від НГ до КГ та ЕГЛШ, а й вірогідні відмінності між даним фактором росту при КГ та ЕГЛШ, що свідчить про значення дефіциту ІФР-1 в формуванні патологічного ремоделювання. При АГ з НМТ вірогідні відмінності отримані лише між ІФР-1 при НГ та ЕГЛШ.

Відомо, що при надмірній масі тіла жирова тканина як ендокринний орган, синтезує ряд вазоактивних речовин, до яких відноситься, зокрема, ІФР-1. Крім того, локальна секреція ІФР-1 та його рецепторів спостерігається в кардіоміоцитах і обумовлена аутокринними та паракринними механізмами [14]. Відповідно до літературних даних ІФР-1 характеризується анаболічними ефектами та здатний викликати гіпертрофію кардіоміоцитів, активацію синтезу білків міокарда, гальмувати процеси апоптозу в міокарді, збільшувати серцевий викид та скорочувальну здатність ЛШ [15]. Розвиток КГЛШ характеризується пропорційним збільшенням м'язового, судинного та інтерстиціального компонентів міокарда, а ексцентричної ГЛШ – надлишком інтерстиціального компонента. В експерименті показано, що введення даного ростового фактору здоровим мишам викликало гіпертрофію серця, а його введення або активація синтезу при інфаркті міокарда сприяло гіпертрофії кардіоміоцитів у периінфарктній зоні, що проявлялося збереженням скорочувальної функції ЛШ [16,17].

Результати проведеного дослідження свідчать про дефіцит даного показника при АГ, однак найбільш яскраво це проявляється на тлі АО з формуванням патологічної геометрії лівого шлуночка, що може свідчити про внесок ІФР-1 в механізми патологічного ремоделювання міокарда. Такі результати підтверджуються вже отриманими даними про значний дефіцит ІФР-1 у жінок, що страждали на АГ та метаболічний синдром [18]. Останнім часом дискутується питання щодо зв'язку ІФР-1 з серцево-судинними захворюваннями, однак однозначної думки не отримано [19]. Враховуючи отримані в дослідженні дані, слід відзначити виявлений зв'язок між ІФР-1 та ураженням такого органу-мішені як серце, що в значній мірі підвищує кардіоваскулярний ризик. Результати вивчення ІФР-1 при різних типах серцевого ремоделювання у хворих на АГ як з АО, так і без такого, можуть свідчити про суттєву роль дефіциту даного фактору росту в формуванні патологічного ремоделювання при АГ та в разі АО. Виявлене зниження рівню даного фактору росту у хворих на АГ з АО та ЕГЛШ сприяє прискореному розвитку серцевої недостатності у цієї категорії хворих.

Таким чином, отримані дані можуть свідчити про відмінності в перебігу АГ, обтяженою АО у порівнянні з пацієнтами на АГ з НМТ. Саме асоціація АГ з АО викликає зменшення синтезу ІФР-1 внаслідок чого відбувається прискорений розвиток патологічної геометрії лівого шлуночка з подальшою маніфестацією серцевої недостатності. Такі результати дозволяють розширити уявлення про механізми формування серцевого ураження у хворих на АГ та особливо при її поєднанні з АО та своєчасно провести профілактичні заходи.

Висновки

1. Наявність абдомінального ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію асоціюється з більш частим розвитком гіпертрофії лівого шлуночка (як концентричної, так і ексцентричної).
2. Перебіг артеріальної гіпертензії на тлі абдомінального ожиріння супроводжується вірогідним зниженням ІФР-1 у порівнянні з пацієнтами з артеріальною гіпертензією без такого. Формування патологічного ремоделювання відбувається на тлі дефіциту ІФР-1 , як у хворих на артеріальну гіпертензію як з абдомінальним ожирінням, так і без такого.

3. Виявлені вірогідні відмінності вмісту ІФР-1 при ексцентричній гіпертрофії лівого шлуночка в обстежених групах, при цьому найбільш низький рівень його спостерігається при артеріальній гіпертензії з абдомінальним ожирінням, що може розглядатися в якості маркера прискореного розвитку серцевої недостатності у цієї категорії хворих.

Перспективи подальших досліджень. Планується вивчення ролі ІФР-1 в розвитку судинного ремоделювання у пацієнтів на артеріальну гіпертензію з супутнім абдомінальним ожирінням.

References

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39: 3021-3104. PMID: 30165516. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
2. Mitchenko OI, Romanov VYu, Yanovs'ka KO. Visokij kardiovaskulyarnij rizik u hvorih z arterial'noyu gipertenzieyu ta ozhirinnyam [High cardiovascular risk in patients with arterial hypertension and obesity]. *Zdorov'ya Ukraïni*. 2012; Tematichnij nomer: 24-25. [Ukrainian]
3. Druzhilov MA, Kuznecova TYu. Geterogennost' fenotipov ozhireniya v otnoshenii serdechno-sosudistogo riska [Heterogeneity of obesity phenotypes against cardiovascular risk]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2019; 18(1): 161-7. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-161-167
4. Rigobon AV, Kanagasabai T, Taylor VH. Obesity moderates the complex relationships between inflammation, oxidative stress, sleep quality and depressive symptoms. *BMC Obesity*. 2018; 5: 32. PMID: 30524737. PMCID: PMC6276225. doi: 10.1186/s40608-018-0208-2
5. Sun T, Xie J, Zhu L, Han Z, Xie Y. Left ventricular hypertrophy and asymptomatic cardiac function impairment in chinese patients with simple obesity using echocardiography. *Obes Facts.* 2015; 8(3): 210-219. PMID: 26087902. PMCID: PMC5644870. doi: 10.1159/000435795
6. Koval' SN, Reznik LA, Starchenko TG. Vozrastnye osobennosti urovnej IFR-1 u bol'nyh gipertonicheskoj bolezn'yu [Age features of IFR-1 levels in patients with hypertensive disease]. *Ukrains'kij kardiologichnij zhurnal*. 2012; 1: 25. [Russian]
7. Koval SM, Rieznik LA, Starchenko TH, Penkova MY, Kurinna OH. Modulating influence of insulin-like Growth Factor-1on structural-functional heart indices in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. *18 World Congress insulin resistens, USA; 2020 Sep 25-25*. 2020. p. 0101.
8. Hoffmann K, Nagel AJ, Tanabe K, Fuchs J, Dehlke K, Ghamarnejad O, et al. Markers of liver regeneration - the role of growth factors and cytokines: a systematic review. *J BMC Surgery*. 2020; 20(1): 31. PMID: 32050952. PMCID: PMC7017496. doi: 10.1186/s12893-019-0664-8
9. Aguirre GA, De Ita JR, de la Garza RG, Castilla-Cortazar I. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J Transl Med*. 2016; 14: 3. PMID: 26733412 PMCID: PMC4702316. doi: 10.1186/s12967-015-0762-z
10. Aguirre GA, González-Guerra JL, Espinosa L, Castilla-Cortazar I. Insulin-Like Growth Factor 1 in the Cardiovascular System. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2018; 175: 1-45. PMID: 29294200. doi: 10.1007/112_2017_8
11. WHO. *Obesity: Prevention and managing the global epidemic*. Technical Report Series 894. Geneva: WHO; 2000.
12. Svishchenko EP Bezrodna LV, Mishchenko LA, Sirenko YuM, Kupchins'ka OG, Radchenko GD. *Klinichnij protokol nadannya medichnoi dopomogi pacientam iz gipertonichnoyu hvoroboyu (esencial'noyu AG). Sercevo-sudinni zahvoryuvannya. Klasifikaciya, standarti diagnostiki ta likuvannya* [Clinical Protocol for Medical Assistance to Patients with Hypertonic Disease (Essential AG). Cardiovascular disease. Classification, diagnostic and treatment standards]. Eds by VM Kovalenko, MI Lutayi, YuM Sirenko, OS Sichov. K: MORION; 2016. s. 59-63. [Ukrainian]
13. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006; 7(2): 79-108. PMID: 16458610. doi: 10.1016/j.euje.2005.12.014
14. Gennadinik AG, Nelaeva AA. Rol' insulinopodobnogo faktora rosta-1 v metabolizme, regulyacii kletochnogo obnovleniya i processah stareniya [The role of insulin-like growth factor-1 in metabolism, regulation of cellular update and aging processes]. *Ozhirenie i Metabolizm*. 2010; 2: 10-15. [Russian]. doi: 10.14341/2071-8713-5203
15. Galderisi M, Vitale G, Lupoli G, Barbieri M, Varricchio G, Carella C, et al. Inverse association between free insulin-like growth factor-1 and isovolemic relaxation in arterial systemic hypertension. *Hypertension*. 2001; 38(4): 840-845. PMID: 11641296. doi: 10.1161/hy1001.091776
16. Stavropoulou A, Halapas A, Sourla A, Philippou A, Papageorgiou E, Papalois A, et al. IGF-1 Expression in Infarcted Myocardium and MGF E Peptide Actions in Rat Cardiomyocytes in Vitro. *Mol Med.* 2009 May-Jun; 15(5-6): 127-35. PMID: 19295919. PMCID: PMC2656994. doi: 10.2119/molmed.2009.00012
17. Palmen M, Daemen MJ, Bronsaer R, Dassen WR, Zandbergen HR, Kockx M, et al. Cardiac remodeling after myocardial infarction is impaired in IGF-1 deficient mice. *Cardiovasc Res*. 2001; 50(1): 516-24. PMID: 11376627. doi: 10.1016/S0008-6363(01)00237-1

18. Zakirova NE, Nikolaeva IE, Zakirova AN. Rol' insulinopodobnogo faktora rosta 1 v razvitii processov remodelirovaniya miokarda u zhenshchin s arterial'noj gipertoniej i metabolicheskim syndromom [The role of an insulin-like growth factor 1 in the development of myocardial remodeling processes in women with arterial hypertension and metabolic syndrome]. *CardioSomatika*. 2018; 9(3): 18-24. [Russian]. doi: 10.26442/2221-7185_2018.3.18-24
19. Jing Z, Hou X, Wang Y, Yang G, Wang B, Tian X, et al. Association between insulin-like growth factor-1 and cardiovascular disease risk: evidence from a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015, 198: 1-5. PMID: 26143182. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.114

УДК 577.175.8:616.126-31:616-056.52

ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА-1 И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С АБДОМИНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ

Коваль С. Н., Резник Л. А., Старченко Т. Г., Пенькова М. Ю.

Резюме. *Цель* - изучить роль инсулиноподобного фактора роста-1 в механизмах ремоделирования левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением.

Матералы и методы. В обследовании приняли участие 42 пациента с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением, и 22 с артериальной гипертензией и нормальной массой тела. Структурные показатели сердца определяли с помощью эхокардиографического исследования. Определение уровня инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом.

Результаты. Установлено, что при артериальной гипертензии с абдоминальным ожирением наиболее высокие показатели инсулиноподобного фактора роста-1 обнаружены при нормальной геометрии левого желудочка, а при концентрической гипертрофии и эксцентричной гипертрофии наблюдается постепенное достоверное уменьшение этого фактора роста, и отмечаются его достоверные различия по сравнению с нормальной геометрией. Обращает внимание не только постепенное уменьшение инсулиноподобного фактора роста-1 от нормальной геометрии к концентрической геометрии и эксцентричной геометрии, но и достоверные различия между данным фактором роста при концентрической геометрии и эксцентрической геометрии. Это свидетельствует о значении дефицита инсулиноподобного фактора роста-1 в формировании патологического ремоделирования. При артериальной гипертензии с нормальным весом достоверные различия этого фактора роста получены только между нормальной и эксцентричной геометрией левого желудочка.

Выводы. Полученные данные могут свидетельствовать об отличиях в течении артериальной гипертензии, отягощенной абдоминальным ожирением в сравнении с пациентами артериальной гипертензией с нормальной массой тела. Именно ассоциация артериальной гипертензии с абдоминальным ожирением вызывает уменьшение синтеза инсулиноподобного фактора роста-1, вследствие чего происходит ускоренное развитие патологической геометрии левого желудочка с последующей манифестацией сердечной недостаточности. Такие результаты позволяют расширить представление о механизме формирования сердечного поражения у больных артериальной гипертензией и особенно при ее сочетании с ожирением.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, инсулиноподобный фактор роста-1, сердечное ремоделирование.

UDC 577.175.8:616.126-31:616-056.52

Insulin-Like Growth Factor-1 and Left Ventricle Remodeling in Patients with Hypertension with Abdominal Obesity

Koval S. M., Reznik L. A., Starchenko T. G., Penkova M. Yu.

Abstract. *The purpose of the work* is to study the role of insulin-like growth factor-1 in the mechanisms of left ventricular remodeling in patients with arterial hypertension with abdominal obesity and arterial hypertension with normal body weight.

Materials and methods. The study included 42 patients with arterial hypertension and abdominal obesity and 22 patients with arterial hypertension and normal body weight. All patients underwent general clinical laboratory and instrumental examination. The structural parameters of the heart were determined using echocardiographic studies.

To assess the geometric rearrangement of the left ventricle, the relative thickness of its walls was calculated. Determination of the level of insulin-like growth factor-1 in serum was performed using enzyme-linked immunosorbent assay.

Results and discussion. According to echocardiographic studies, left ventricular hypertrophy was diagnosed in 30 patients (71.4%) with arterial hypertension and obesity and in 9 (40.9%) patients with normal body weight ($p < 0.05$). The advantage of hypertrophic types in the structural reconstruction of the heart and the formation of unfavorable types of geometry of the left ventricle in the presence of abdominal obesity in the subjects was found. It was found that in arterial hypertension with abdominal obesity, high levels of insulin-like growth factor-1 were found with normal geometry of the left ventricle, and with concentric hypertrophy and eccentric hypertrophy, a gradual probable decrease in this growth factor was observed and adhered to its comparison with the norm. The attention is drawn not only to the gradual decrease in insulin-like growth factor-1 from normal geometry to concentric and eccentric geometry, but also to the probable differences between this growth factor in concentric geometry and eccentric geometry, indicating the role of insulin-like growth factor-1 deficiency in cardiac remodeling. In normal weight hypertension, probable differences in this growth factor are obtained only between normal and eccentric left ventricular geometry.

Conclusion. Thus, the data obtained may indicate differences in the course of arterial hypertension, aggravated by abdominal obesity, in comparison with patients with hypertension with normal body weight. It is the association of arterial hypertension with abdominal obesity that causes a decrease in the synthesis of insulin-like growth factor-1, as a result of which there is an accelerated development of the pathological geometry of the left ventricle with the subsequent manifestation of heart failure. These results allow us to expand our understanding of the mechanisms of the formation of cardiac damage in patients with arterial hypertension and especially when it is combined with obesity.

Keywords: arterial hypertension, abdominal obesity, insulin-like growth factor-1, cardiac remodeling.

ORCID and contributionship:
Sergiy. M. Koval : 0000-0002-8699-2324 [A,F]
Larisa A. Rieznik : 0000-0001-5200-3447 [B]
Tetyana G. Starchenko : 0000-0003-1276-3868 [D]
Marina Yu. Penkova : 0000-0003-4997-5936 [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
Tetyana G. Starchenko
Government Institution L.T. Malaya Therapy National Institute
of the National Academy of Medical Science of Ukraine
Department of Hypertension and Prevention of Its Complications
2A, Lyubovi Maloi Ave., Kharkiv 61039, Ukraine
tel: +380504009641, e-mail: tatstarchenko@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/jmbs06.05.184
УДК 616-008.9:577.23

Колеснікова О. В., Запровальна О. Є., Потапенко А. В.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ФАКТОРІВ РИЗИКУ МЕТАБОЛІЧНО АСОЦІЙОВАНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ З БІОЛОГІЧНИМ ВІКОМ

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

Суттєве значення в сучасній медицині має оцінка темпу старіння, так як у осіб вже середнього віку може спостерігатися невідповідність між календарним та біологічним віком. Біологічний вік являється мірою біологічних можливостей, яка визначає не лише прожите, але й міри майбутньої тривалості життя та ризик виникнення тих чи інших, залежних від віку, захворювань. Метаболічні порушення, включаючи гіперглікемію, дисліпідемію, резистентність до інсуліну та гіперінсулінемію, індукують взаємопов'язані процеси у стінці судин та сприяють посиленню окиснювального стресу, апоптозу та проникності судин, сприяючи розвитку передчасного старіння.

Мета. Встановити взаємозв'язок факторів ризику метаболічно-асоційованих захворювань з біологічним віком.

Матеріал та методи. В дослідженні прийняли участь 119 пацієнтів, які були розподілені на 2 групи: 1 група (n=67) – пацієнти що мають помірний ризик розвитку серцево-судинних захворювань у поєднанні з метаболічно-асоційованими захворюваннями; 2 група (n=52) – група порівняння з помірним кардіоваскулярним ризиком без наявності метаболічно-асоційованих захворювань.

Передчасне старіння діагностують на підставі визначення біологічного віку, як показника відповідності (невідповідності) морфофункціонального статусу даного індивіду деякому середньостатистичному значенню розвитку даної віково-статевої групи. Визначення факторів ризику метаболічно-асоційованих захворювань дозволяє ефективно протидіяти виникненню патологічних станів та підвищити тривалість життя у даних пацієнтів.

Результати та висновки. В роботі представлені власні дані асоціації факторів ризику метаболічно-асоційованих захворювань, таких як паління, вживання надмірної кількості алкоголю, індекс маси тіла, підвищений рівень інсуліну та вищі рівні проатерогенних ліпідів, рівень стресу зі збільшенням біологічного віку, як в основній так і в контрольній групах, які прискорюють темпи старіння. Профілактичні стратегії, спрямовані на запобігання дії факторів ризику метаболічно-асоційованих захворювань, дозволять ефективно протидіяти виникненню патологічних станів, попередити кардіоваскулярні події (інфаркт міокарду та порушення мозкового кровообігу), тим самим підвищити тривалість життя у даних пацієнтів.

Ключові слова: біологічний вік, календарний вік, метаболічно-асоційовані захворювання, швидкість старіння.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є фрагментом НДР наукового відділу вивчення процесів старіння та метаболічно-асоційованих захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» «Визначити вплив генетичних та епігенетичних факторів на розвиток передчасного старіння при метаболічно-асоційованих захворюваннях та розробити персоніфіковані підходи до їх профілактики», № держ. реєстрації 0120U000067.

Вступ. Згідно з даними ВООЗ, серед 10 провідних причин смертності чільне місце займають саме «хвороби старіння»: атеросклероз, цукровий діабет 2 типу, онкологічні та серцево-судинні захворювання, які мають чітку асоціацію з віком [1, 2]. Хронологічний або календарний вік (КВ) є найбільш прийнятним показником старіння. Старіння характеризується поступовим погіршенням функції органів протягом життя та протікає фізіологічно і передчасно [2].

Люди з прискореним темпом старіння мають знижену фізичну активність, демонструють зниження когнітивних функцій та взагалі виглядають старшими за свій вік [3]. Причинами різної швидкості старіння можуть бути генетичні та епігенетичні фактори [2, 3]. Метаболічні порушення, включаючи гіперглікемію, дисліпідемію, резистентність до інсуліну (ІР) та гіперінсулінемію, індукують взаємопов'язані процеси у стінці судин та сприяють посиленню окиснювального стресу, апоптозу та проникності судин, що призводить до передчасного старіння [3, 4].

Передчасне старіння діагностують на підставі визначення біологічного віку (БВ), як показника відповідності (невідповідності) морфофункціонального статусу даного індивіду деякому середньостатистичному значенню розвитку даної віково-статевої групи [7]. Формули для визначення коефіцієнта швидкості старіння та БВ основані на оцінці вікових змін показників, починаючи не з моменту народження, а з віку, в якому завершується

формування і становлення функцій всіх основних систем. Це вік «ідеальної (онтогенетичної) норми» [8, 9]. Такий підхід дозволяє підвищити точність оцінки в крайніх вікових категоріях, уніфікувати оцінку вікових змін і забезпечити можливість застосування способу для різних популяцій, що надає можливість оцінювати вплив різних чинників (природних, соціально-виробничих, медичних та ін.) на швидкість старіння та БВ.

Мета: Встановити взаємозв'язок факторів ризику метаболічно-асоційованих захворювань з біологічним віком.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводилось у науковому відділі вивчення механізмів старіння та профілактики метаболічно-асоційованих захворювань на базі клініки ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». В дослідження залучено 119 пацієнтів, які були розподілені на 2 групи: 1 група (n= 67) – пацієнти що мають помірний ризик розвитку серцево-судинних захворювань у поєднанні з метаболічно-асоційованими захворюваннями (ІР, ожиріння, гіперурикемія); 2 група (n=52) – група порівняння з помірним кардіоваскулярним ризиком (КВР) без наявності метаболічно-асоційованих захворювань. Кожна група була поділена на підгрупи, залежно від вікових категорій: до 45 років, 45-60 років (пацієнти середнього віку за рекомендаціями ВООЗ), 60-75 років, старше 75 років.

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.

На етапі скринінгу проводили розрахунок серцево-судинного ризику за системою SCORE (для країн з високим КВР). Для оцінки поведінкових факторів ризику (шкідливі звички, фізична активність, оцінка харчових звичок) використовували спеціально підготовлений опитувальник для вивчення поведінкових факторів ризику. Оцінка стресу проводилось методом Холмса-Раге.

При первинному обстеженні пацієнтам здійснювали оцінку загально-клінічних показників (вимірювали зріст та вагу пацієнта, індекс маси тіла (ІМТ) (індекс Кетле).

Для визначення біологічного віку використовували методи Горєлкіна А.Г.-Пінхасова Б.Б та Войтенко В.П.

Метод оцінки БВ Горєлкіна А.Г. і Пінхасова Б.Б дозволяє оцінювати коефіцієнт швидкості старіння (КШС) для кожного індивіда, з використанням таких показників, як: маса тіла (МТ) в кілограмах на вагах з точністю не менше ніж 0,5 кг; зріст стоячи (З) в метрах, наприклад, ростоміром з точністю не менше ніж 0,005 м; об'єм талії (ОТ) та окружність стегон (ОС) в сантиметрах (наприклад, м'якою сантиметровою стрічкою) з точністю не менше ніж 0,5 см. Референтні значення КШС становили від 0,95 до 1,05 включно. При цьому КШС менше 0,95 розцінювали, як уповільнене старіння; КШС більше 1,05 - прискорене старіння. Після оцінки КШС, визначали БВ за формулами, окремо для чоловіків та жінок.

Методика визначення біологічного віку та темпів старіння (В.П. Войтенко, 1991 р.) включала наступні етапи: розрахунок дійсного значення БВ обстежуваного (за набором клініко-фізіологічних показників); розрахунок належного значення БВ за допомогою КВ; зіставлення фактичної (дійсної) та належної величин БВ. Оцінка різниці між ними дозволяє встановити, на скільки років обстежуваний випереджає чи відстає від однолітків за темпами старіння.

Для розрахунку фактичного біологічного віку (ФБВ) використовували формули згідно гендерних особливостей.

При оцінці паління за осіб, що палять визначались ті, що викурили за своє життя понад 100 сигарет і палять щодня. Визначення «Ніколи не палили» – отримали особи, що не викурили за життя 100 сигарет.

Для кожного респондента розраховується сумарне середнє споживання чистого алкоголю в день. Згідно останніх даних ВООЗ, такий показник як «стандартна доза» в різних країнах складає від 8 до 10 грамів чистого спирту в перерахунку. У середньому перерахунку на алкоголь – це 25 мілілітрів горілки (40-градусного напою), або 100 мл вина, невеличкий келих пива – 330 мл [3].

Стан вуглеводного, ліпідного обміну оцінювали за допомогою загальноприйнятих методів.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету програм Statistica, версія 8.0. Отримані результати представлені у вигляді середнього значення ± стандартне відхилення від середнього значення (M ± SD). Для оцінки відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, використовували критерій Ст'юдента. Відмінності вважали статистично значущими при p <0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Останнім часом все частіше розробляються спроби використання оцінки темпу старіння та БВ як інтегрального показника впливу способу життя, шкідливих звичок і різних перенесених захворювань

на здоров'я обстежуваних. В даному дослідженні було виявлено вплив паління на БВ у пацієнтів контрольної і основної груп. Середнє значення біологічного віку обстежених, які не палили, був достовірно меншим за КВ (**табл. 1**). В основній групі показники КВ та БВ у пацієнтів, які не палили: за Горєлкіним (52,0±8,9 та 44,1±9,4 років) та за Войтенко (52,0±8,9 та 41,4±11,1 років) (p <0,001).

Таблиця 1 – Календарний та біологічний вік пацієнтів контрольної та основної групи в залежності від статусу паління (M ± δ)

Паління	Контрольна група, n=52			Основна група, n=67		
	КВ	БВ за Горєлкіним	БВ за Войтенко	КВ	БВ за Горєлкіним	БВ за Войтенко
Не палили	36,9±11,5	35,5±9,3	35,5±7,8	52,0±8,9	44,1±9,4	41,4±11,1
В минулому	31,0± 4,6	34,6±3,2	40,4±11,5	43,9±10,6	44,5±7,2	45,3±7,1
В теперішній час	30,0± 5,3	38,2±9,4	32,2±9,5	45,7±12,8	46,0±14,7	50,3±13,3

Примітка: Різниця між календарним та біологічним віком у пацієнтів основної групи в залежності від статусу паління статистично значуща (p <0,001).

В основній групі БВ за Горєлкіним, який включає вимірювання антропометричних параметрів пацієнтів, був завжди більшим за КВ, незалежно від анамнезу паління пацієнта. БВ в основній групі, обчислений за методикою Войтенко, був більше тільки у пацієнтів, які палили в минулому або продовжують палити (50,3±13,3 та 45,7±12,8 років відповідно) (p <0,001). Біологічних вік напряму корелював з тривалістю паління.

Відомо, що тривалість життя курців на 4,6-8,3 роки менше, ніж у не курців, причому скорочення тривалості життя залежить від того, в якому віці людина почала палити. Також доведено, що понад 50% всіх захворювань, що є причиною смерті курців, припадає на долю ССЗ. Підтвердженням скорочення тривалості життя, являються дані дослідження, в якому безпосередній вплив на БВ здійснює паління [10].

Згідно результатів даного дослідження, у пацієнтів основної групи, які вживали алкоголь в минулому або продовжують вживати в теперішній час, було виявлено прискорені темпи старіння у вигляді превалювання БВ над КВ. Проте найбільша різниця спостерігалась серед пацієнтів, які продовжували приймати алкоголь у надмірній кількості. При цьому статистично значуща різниця була при розрахунку за допомогою методу Горєлкіна (45,7±1,6 років проти 40,6±2,5 років відповідно) (p <0,05) (**табл. 2**).

Залишається незаперечним фактом вплив алкоголю на тривалість життя. Вживання алкоголю у кількості від 100 до 200 грамів на тиждень, за оцінками вчених, скорочує тривалість життя 40-річної людини на 6 місяців. Споживання спиртного 200-350 грамів на тиждень скорочує тривалість життя на один-два роки, вживання понад 350 грамів — на 4-5 років [William Reville, 2018].

Згідно американського когортного дослідження 2019 року по вивченню впливу оптимальної кількості алкоголю на довжину теломер лейкоцитів, в якому приймало участь понад 2000 учасників, спостерігались зміни у вигляді укорочення довжини теломер навіть у пацієнтів, які вживають алкоголь в помірній кількості [11].

Дослідження, яке було представлене дослідницькою групою по алкоголізму (RSA), також продемонструвало негативний вплив алкоголя на біологічний вік. Було виявлено, що незалежно від стажу вживання алкоголя спостерігається укорочення довжини теломер, що сприятиме збільшенню ризику виникнення вікових захворювань (серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, рак, когнітивні розлади). В даному дослідженні було доведено більш виражені негативні зміни з боку серцево-судинної системи у пацієнтів, які комбінували прийом алкоголю з енергетичними кофеїновмісними напоями. Проте в жодному дослідженні не вдалося виявити оптимальну кількість алкоголю,

Таблиця 2 – Календарний та біологічний вік пацієнтів контрольної та основної групи в залежності від вживання алкоголю (M ± δ)

Надмірне вживання алкоголю	Контрольна група			Основна група		
	КВ	БВ за Горєлкіним	БВ за Войтенко	КВ	БВ за Горєлкіним	БВ за Войтенко
Не було	34,3±10,5	34,0±8,5	36,7±8,6	50,5±10,3	51,6±10,9	50,9±12,1
В минулому	-	-	-	34,0±6,6	34,3±5,3	36,7±8,2
В теперішній час	37,8±8,5	39,5±7,5	30,1±2,3	40,6±2,5	45,7±1,6	44,7±9,9

Примітка: Різниця між календарним та біологічним віком у пацієнтів контрольної та основної групи в залежності від вживання алкоголю статистично значуща при розрахунку за допомогою методу Горєлкіна (p <0,05)

яка не буде здійснювати негативний вплив на БВ хворого. Тому питання впливу алкоголю на БВ потребує подальшого вивчення [12].

У пацієнтів основної групи спостерігалося прискорення темпів старіння з ростом ваги вище за норму. БВ в основній групі, розрахований за методиками Горєлкіна та Войтенко, в обох групах був достовірно вищий за КВ у пацієнтів з ожирінням (62,8±9,8 та 63,8±9,4 років проти 55,8±9,0 відповідно) (p <0,005) (**табл. 3**).

Таблиця 3 – Календарний та біологічний вік пацієнтів контрольної та основної групи в залежності від наявності зайвої ваги/ожиріння (M ± δ)

ІМТ	Контрольна група			Основна група		
	КВ	БВ за Горєлкіним	БВ за Войтенко	КВ	БВ а Горєлкіним	БВ за Войтенко
Нормальний	33,0±10,5	28,8±4,4	35,2±7,7	50,1±10,3	42,7±5,7	44,0±5,6
Надмірна вага	36,4±9,9	38,9±8,0	35,7±8,9	47,6±10,5	47,6±8,9	46,2±10,4
Ожиріння	-	-	-	55,8±9,0	62,8±9,8	63,8±9,4

Примітка: Статистично значуща різниця між показниками біологічного та календарного віку у пацієнтів обох груп дослідження (p <0,005).

Дослідники UCLA в співпраці з німецькою дослідницькою групою виявили зв'язок підвищеного ІМТ з прискореним темпом старіння, особливо печінки. Це відкриття може пояснити ранній початок вікових захворювань, включаючи рак печінки у пацієнтів з наявністю надлишкової ваги. Хоча ожиріння не впливало на епігенетичний вік жирової, м'язової та кров'яної тканини, проте було виявлено, що в середньому епігенетичний вік печінки збільшується на 3,3 роки відносно кожної одиниці збільшення рівня ІМТ [13].

Також безліч досліджень продемонстрували, що в процесі старіння кількість жиру має тенденцію до збільшення переважно в ділянці передньої черевної стінки, в той час як маса скелетних м'язів та мінеральної щільності кісток знижується. Причини такого перерозподілу жирової тканини невідомі. Проте у чоловіків відомий негативний вплив зниження рівня тестостерону та гормону росту на зниження швидкості ліполізу вісцерального жиру. При цьому у жінок зниження рівня естрогену після менопаузи може бути критичним фактором в розвитку вісцерального типу ожиріння. Такі зміни розподілу жирової тканини підсилюють розвиток багатьох хронічних захворювань (цукровий діабет 2 типу, серцево-судинні захворювання тощо) [13, 14].

В Нідерландському дослідження, в якому приймали участь 3000 осіб, було виявлено фактори, які можуть впливати на прискорені темпи старіння. Було доведено, що гендерні особливості (чоловіки), надлишкова вага, метаболічний синдром, паління та депресивний стан мають негативний вплив на біологічне старіння. Причому дані зміни були більш виражені при поєднанні не менше 2 даних факторів [15].

Попередні дані свідчать про те, що порушення обміну речовин і ожиріння мають безліч впливів на клітинну фізіологію та темпи біохімічних реакцій, що призводить до розвитку патологічних станів, сприяючи укороченню тривалості життя.

Рівень сечової кислоти також має важливу роль у формуванні процесів старіння, тобто має зв'язок з БВ людини. Проте в даному дослідженні, значення БВ за методиками Войтенко та Горєлкіна майже не змінюється під впливом рівнів сечової кислоти (**табл. 4**), але її рівень слід враховувати для стратифікації ризику метаболічно-асоційованих захворювань.

За даними досліджень ряда авторів гіперурикемія є незалежним фактором ризику ССЗ, ожиріння, ендотеліальної дисфункції (ЕД), гіперліпідемії та ЦД. Взаємозв'язок не обмежується лише високими рівнями сечової кислоти плазми крові, але й допустимими верхніми межами норми. На рівень сечової кислоти в сироватці впливають генетичні, епігенетичні та зовнішні фактори. Ожиріння та шкідливі звички являються детермінантами рівня сечової кислоти.

Таблиця 4 – Календарний та біологічний вік пацієнтів контрольної та основної групи в залежності від рівня сечової кислоти (M ± δ)

Рівень сечової кислоти	Контрольна група			Основна група		
	КВ	БВ за Горєлкіним	БВ за Войтенко	КВ, роки	БВ за Горєлкіним	БВ за Войтенко
Нормальний	52,9±16,6	44,4±12,1	43,7±12,8	51,6±14,3	47,2±12,3	46,7±13,3
Підвищений	57,7±25,6	34,9±1,2	35,3±1,3	59,0±22,2	38,2±3,4	35,5±1,7

Примітки: підвищеним вважався рівень сечової кислоти >405 мкмоль/л для жінок та >458 мкмоль/л для чоловіків. Різниця між календарним та біологічним віком в залежності від рівня сечової кислоти статистично незначуща.

Згідно результатів дослідження німецького науковця Свен Ланга, було виявлено, що дієта з високим рівнем пуринів веде до збільшення кількості вільних радикалів, генеруючих ферментом NADPH-оксидазою, та скорочує тривалість життя [16].

Стосовно показників вуглеводного обміну дане дослідження продемонструвало, що у всіх пацієнтів з обчисленим БВ рівень глюкози не був підвищеним (менш ніж 6,4 ммоль/л у венозній крові). Тому порівняння впливу цього фактору на БВ у пацієнтів контрольної та основної групи не проводилось. При цьому був виявлений в обох групах дослідження вплив рівня інсуліну (ІР) на показники БВ, у вигляді достовірного превалювання даного показника за методикою оцінки за Войтенко з чіткою асоціацією в міру збільшення рівня загального інсуліну (54,9±9,9 років проти 51,6±13,3 років відповідно) (p <0,0003) (**табл. 5**).

Таблиця 5 – Календарний та біологічний вік пацієнтів контрольної та основної групи в залежності від наявності ІР (M ± δ)

Рівень інсуліну	Контрольна група			Основна група		
	КВ	БВ за Горєлкіним	БВ за Войтенко	КВ, роки	БВ за Горєлкіним	БВ за Войтенко
Нормальний	57,5±24	55,6±2,8	52,8±3,4	55,7±7,	53,5±7,7	53,8±16,
Підвищений	54,5±16	55,4±6,8	57,3±7,0	51,6±13	49,9±9,5	54,9±9,9

Примітка: Статистично значуща різниця щодо показників календарного та біологічного віку за методом Войтенко в залежності від рівня інсуліну (p <0,0003).

Метаболічні порушення, включаючи гіперглікемію, ІР та гіперінсулінемію, дисліпідемію, індукують взаємопов'язані процеси у стінці судин та сприяють посиленню окиснювального стресу, апоптозу та проникності судин, сприяючи кардіоваскулярному старінню та підвищуючи ризик розвитку ССЗ. Для осіб похилого віку характерний вісцеральний тип ожиріння та накопичення старіючих клітин з запальним фенотипом, що призводить до високого рівня прозапальних цитокінів в крові, які можуть перешкоджати передачі сигналів інсуліну. ІР часто вважають причиною несприятливих фенотипів старіння та пов'язаних з віком станів. Можно припустити, що протидія ІР може бути ефективним втручанням «проти старіння». Протягом останнього десятиліття в області біології старіння активно відбувається пошук механізмів, за допомогою яких зниження дії інсуліну приводить до довголіття [17].

Відносно результатів дослідження ліпідного обміну, в даному дослідженні було виявлено вплив дисліпідемії на БВ в основній групі у вигляді превалювання БВ над КВ за допомогою розрахунку за обома методиками (за Горєлкіним 54,9±11,5 років та за Войтенко 56,9±10,9 років проти 52,6±12,8 років відповідно) (p <0,0003) (**табл. 6**).

Таблиця 6 – Календарний та біологічний вік пацієнтів контрольної та основної групи в залежності від наявності дисліпідемії (M ± δ)

Дисліпідемія	Контрольна група			Основна група		
	КВ	БВ за Горєлкіним	БВ за Войтенко	КВ, роки	БВ за Горєлкіним	БВ за Войтенко
Немає	47,5±24,3	25,6±2,2	27,8±3,5	52,7±8,0	53,9±7,3	43,8±18,0
Є	51,9±18,3	37,4±7,8	37,3±8,0	52,6±12,8	54,9±11,5	56,9±10,9

Примітка: Різниця між календарним та біологічним віком в залежності від наявності дисліпідемії статистично достовірна (p <0,0003).

В 2017 році дослідження «Глобальний тягар хвороб» продемонструвало, що високий рівень холестерину став причиною 4,4 мільйонів смертей. Поряд з біологічним віком, соціально-економічний статус є вираженим фактором ризику дисліпідемії, яка може бути пов'язана з факторами ризику способу життя (паління, зловживання алкоголем та відсутність фізичної активності). Метаболізм ліпідів відіграє важливу роль в процесі старіння. У людей з віком рівень тригліцеридів в крові має тенденцію до збільшення, тоді як рівень лізофосфатидилхоліну в крові має тенденцію до зниження. Ці дані дозволяють припустити, що ліпідозалежні втручання можуть поліпшити загальний стан здоров'я, а ліпіди крові, ймовірно, представляють собою джерело біомаркерів старіння [18].

Оцінка в залежності від рівня стресу у пацієнтів контрольної групи КВ була менше БВ, проте різниця була більшою, ніж у пацієнтів з вищим балом за анкетуванням. Різниця більш вираженою та достовірною була між КВ та БВ за Войтенко у пацієнтів з вищим рівнем стресу, 150-300 балів (49,3±11,5 років проти 54,7±10,4 років) (p <0,001) (**табл. 7**). Пацієнтів, які мали кількість балів більше 300, за результатами анкетування виявлено не було.

Таблиця 7 – Календарний та біологічний вік пацієнтів контрольної та основної групи в залежності від рівня стресу (M ± δ)

Стрес	Контрольна група			Основна група		
	КВ	БВ за Горєлкіним	БВ за Войтенко	КВ, роки	БВ за Горєлкіним	БВ за Войтенко
Менше 150 балів	35,6±10,4	36,4±8,7	36,3±9,1	51,8±9,7	52,6±11,0	54,3±12,2
150-300 балів	30,4±4,2	32,5±7,8	33,0±4,4	49,3±11,5	48,4±10,9	54,7±10,4

Примітка: Різниця між календарним та біологічним віком статистично значуща в групах дослідження, обчислена на методикою Войтенко (p <0,001).

Деякі генетичні, біологічні та соціальні фактори обумовлюють більш високий рівень стресу, прискорюючи темпи старіння. Стрес виступає як природний захисний механізм, сприяючи збільшенню серцевих скорочень, підвищенню АТ, посиленню кровообігу, активації симпатоадреналової системи, пригніченню імунної системи, розладам метаболічних процесів, що може здійснювати вплив на темпи старіння та тривалість життя пацієнтів. Швидкість біологічного старіння частково регулюється генами, які взаємодіють з впливом стресу. Вважається, що з віком відбувається послаблення можливості організму реагувати на стрес, що може привести до прискореного темпу старіння [19].

Останнім часом стрес та старіння постійно фігурують в літературі як фактори, що здійснюють негативний вплив на імунну систему. При цьому цей вплив може залежати від тривалості дії стресу. Перш за все, при гострій стресовій реакції імунна система активізується, а не пригнічується. Однак при повторній стимуляції стресом або при тривалому хронічному стресі імунна система активно пригнічується. Вважається, що хронічний стрес здійснює імунодепресивну дію. В науковому дослідженні було висловлено думку, що старіння та довголіття можуть мати залежність від балансу імунної системи, так як імунне старіння разом з запальними маркерами (ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-15) та порушення регуляції на молекулярному рівні можуть бути предикторами довголіття організму [20].

Висновки. Визначено, що такі фактори ризику метаболічно-асоційованих захворювань, як паління, вживання надмірної кількості алкоголю, ІМТ, підвищений рівень інсуліну та вищі рівні проатерогенних ліпідів, рівень стресу асоціюються із збільшення БВ як в основній, так і в контрольній групах, та можуть прискорювати темпи старіння. Профілактичні стратегії, спрямовані на запобігання дії факторів ризику метаболічно-асоційованих захворювань, дозволять ефективно протидіяти виникненню патологічних станів та підвищити тривалість життя у даних пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень будуть присвячені моніторингу факторів ризику метаболічно-асоційованих захворювань в асоціації з біологічним віком та пошуку нефармакологічних інтервенцій.

References

1. Sokolova LK, Pushkarev VM, Kovzun EI, Pushkarev VV, Tronko ND. Sakharnyy diabet i ateroskleroz: epigeneticheskie mekhanizmy patogeneza. Obzor literatury [Sugar diabetes and atherosclerosis: epigenetic pathogenesis mechanisms. Literature review]. *Ukrayinskiy kardiologichniy zhurnal*. 2017; 6: 105-117. [Russian]
2. Zaprovalna OYe, Kolesnikova OV, Radchenko AO, Bondar TM, Potapenko AV. Pokaznyky peredchasnoho starinnya u patsiyentiv z pomirnym kardiovaskulyarnym ryzykom [Indicators of premature aging in patients with moderate cardiovascular risk]. *Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal*. 2021; 1(105): 5-9. [Ukrainian]
3. Kolesnikova OV, Potapenko AV, Vysotska OV, Zaprovalna OE. Evaluation of hormonal and metabolic parameters, along with cardiovascular risk factors in women with non-alcoholic fatty liver disease combined with subclinical hypothyroidism depending on age. *Eureka: Health Sciences*. 2021; 1: 48-57. doi: 10.21303/2504-5679.2021.001618
4. Wall-Medrano A, Ramos-Jiménez A, Hernandez-Torres RP, Villalobos-Molina R, Tapia-Pancardo DC, Jiménez-Flores JR, et al. Cardiometabolic risk in young adults from northern Mexico: Revisiting body mass index and waist-circumference as predictors. *BMC Public Health*. 2016; 16(1): 236. PMID: 26956639. PMCID: PMC4782332. doi: 10.1186/s12889-016-2896-1
5. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, et al. Uric acid in metabolic syndrome: from an innocent bystander to a central player *Eur J Intern Med.* 2016 Apr; 29: 3-8. PMID: 26703429. PMCID: PMC4826346. doi: 10.1016/j.ejim.2015.11.026
6. Vanavanan S, Srisawasdi P, Rochanawutanon M, Kumproa N, Kruthkul K, Kroll MH. Performance of body mass index and percentage of body fat in predicting cardiometabolic risk factors in Thai adults. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018 Jun 1; 11: 241-253. PMID: 29910627. PMCID: PMC5987789. doi: 10.2147/DMSO.S167294
7. Belikov A. Age-related diseases as vicious cycles. *Ageing Res Rev*. 2019 Jan; 49: 11-26. PMID: 30458244. doi: 10.1016/j.arr.2018.11.002

8. Mitnitski A. B. *Epigenetic biomarkers for biological age //Epigenetics of Aging and Longevity*. Academic Press; 2018. p. 153-170. doi: 10.1016/B978-0-12-811060-7.00007-3
9. *Patent* 2387374 *RU*, A61B 5/107. Sposob opredeleniya biologicheskogo vozrasta cheloveka i skorosti stareniya [Method for determining the biological age of a person and the rate of aging] / Gorelkin AG, Pinkhasov BB. (RU); zayavitel i vladelets patenta Gosudarstvennoe uchrezhdenie Nauchnyy tsentr klinicheskoy i eksperimentalnoy meditsiny Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk (GU NTsKEM SO RAMN) (RU). № 2008130456/14; zayavl 22.07.08 ; opubl 27.01.10. Byul № 73.
10. Lei MK, Beach SR, Dogan MV, Philibert RA. A Pilot Investigation of the Impact of Smoking Cessation on Biological Age. *Am J Addict.* 2017 Mar; 26(2): 129-135. PMID: 28106943. PMCID: PMC5323361. doi: 10.1111/ajad.12502
11. Dixit S, Whooley MA, Vittinghoff E, Roberts JD, Heckbert SR, Fitzpatrick AL, et al. Alcohol consumption and leukocyte telomere length. *Sci Rep*. 2019 Feb 5; 9(1): 1404. PMID: 30723310. PMCID: PMC6363724. doi: 10.1038/s41598-019-38904-0
12. Harpaz T, Abumock H, Beery E, Edel Y, Lahav M, Rozovski U, et al. The Effect of Ethanol on Telomere Dynamics and Regulation in Human Cells. *Cells.* 2018 Oct 15; 7(10): 169. PMID: 30326633. PMCID: PMC6210749. doi: 10.3390/cells7100169
13. Kim I. UCLA Study Shows That Obesity Accelerates Aging of the Liver. UCLA Newsroom; 2014. Available from: http://technologysearcher.com/ucla-study-shows-obesity-accelerates-aging-liver/
14. Salvestrini V, Sell C, Lorenzini A. Obesity May Accelerate the Aging Process. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 May 3; 10: 266. PMID: 31130916. PMCID: PMC6509231. doi: 10.3389/fendo.2019.00266
15. Jansen R, Han LK, Verhoeven JE, Aberg KA, van den Oord EC, Milaneschi Y, et al. An integrative study of five biological clocks in somatic and mental health. *Elife.* 2021 Feb 9; 10: e59479. PMID: 33558008. PMCID: PMC7872513. doi: 10.7554/eLife.59479
16. Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H. Effect of Aging on Serum Uric Acid Levels: Longitudinal Changes in a Large Japanese Population Group. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002 Oct; 57(10): M660-4. PMID: 12242321. doi: 10.1093/gerona/57.10.M660
17. Barzilai N, Ferrucci L. Insulin Resistance and Aging: A Cause or a Protective Response? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012 Dec; 67(12): 1329-31. PMID: 22859390. doi: 10.1093/gerona/gls145
18. Carroll M, Fryar C, Nguyen D. HDL, *National Health and Nutrition Examination Survey: Total and High-density Lipoprotein Cholesterol in Adults: United States, 2015-2016.* NCHS data brief, no. 290. Hyattsville MD: National Center for Health Statistics; 2017.
19. Epel ES, Lithgow GJ. Stress Biology and Aging Mechanisms: Toward Understanding the Deep Connection Between Adaptation to Stress and Longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014 Jun; 69 Suppl 1(Suppl 1): S10-6. PMID: 24833580. PMCID: PMC4022128. doi: 10.1093/gerona/glu055
20. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry. *Psychol Bull*. 2004; 130(4): 601-630. PMID: 15250815. PMCID: PMC1361287. doi: 10.1037/0033-2909.130.4.601

УДК 616-008.9:577.23

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАКТОРОВ РИСКА МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С БИОЛОГИЧЕСКИМ ВОЗРАСТОМ

Колесникова Е. В., Запровальная О. Е., Потапенко А. В.

Резюме. Существенное значение в современной медицине имеет оценка темпа старения, так как у лиц уже среднего возраста может наблюдаться несоответствие между календарным и биологическим возрастом. Биологический возраст является мерой биологических возможностей, которая определяет не только прожитое, но и меры предстоящей продолжительности жизни, а также риск возникновения тех или иных, зависимых от возраста, заболеваний. Метаболические нарушения, включая гипергликемию, дислипидемию, резистентность к инсулину и гиперинсулинемию, индуцируют взаимосвязанные процессы в стенке сосудов и способствуют усилению окислительного стресса, апоптоза и проницаемости сосудов, способствуя развитию преждевременного старения.

Цель. Установить взаимосвязь факторов риска метаболически-ассоциированных заболеваний с биологическим возрастом.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 119 пациентов, которые были разделены на 2 группы: 1 группа (n = 67) - пациенты с умеренным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в сочетании с метаболически-ассоциированными заболеваниями; 2 группа (n = 52) - группа сравнения с умеренным кардиоваскулярного риска без наличия метаболически-ассоциированных заболеваний.

Преждевременное старение диагностируют на основании определения биологического возраста, как показателя соответствия (несоответствия) морфофункционального статуса данного индивида некоторому среднестатистическому значению развития данной возрастно-половой группы. Определение факторов риска метаболически-ассоциированных заболеваний, позволит эффективно противодействовать возникновению патологических состояний и повысить продолжительность жизни у данных пациентов.

Результаты и выводы. В статье представлены собственные данные ассоциации факторов риска метаболически-ассоциированных заболеваний, таких как курение, употребление чрезмерного количества алкоголя, индекс массы тела, повышенный уровень инсулина и высокие уровни проатерогенных липидов, уровень стресса с увеличением биологического возраста, как в основной, так и в контрольной группах, таким образом ускоряя темпы старения. Профилактические стратегии, направленные на предотвращение воздействия факторов риска метаболически-ассоциированных заболеваний, позволят эффективно противодействовать возникновению патологических состояний, предупредить кардиоваскулярные события (инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровообращения), тем самым повысить продолжительность жизни у данных пациентов.

Ключевые слова: биологический возраст, календарный возраст, метаболически-ассоциированные заболевания, скорость старения.

UDC 616-008.9:577.23

Relationship of Risk Factors for Metabolic-Associated Diseases with Biological Age

Kolesnikova O. V., Zaprovalna O. E., Potapenko A. V.

Abstract. Assessment of the rate of aging is of great importance in modern medicine, since people of middle age may have a discrepancy between the calendar and biological age. Biological age is a measure of biological capabilities, which determines not only the past, but also the measures of the forthcoming life expectancy, as well as the risk of certain age-dependent diseases. Metabolic disorders, including hyperglycemia, dyslipidemia, insulin resistance and hyperinsulinemia induce interrelated processes in the vascular wall as well as increase oxidative stress, apoptosis, and vascular permeability therefore contributing to the development of premature aging.

The purpose of the study was to establish the relationship between risk factors for metabolic-associated diseases and biological age.

Materials and methods. The study involved 119 patients who were divided into 2 groups: 1 group (n = 67) – patients with moderate risk of cardiovascular disease in combination with metabolic-associated diseases (insulin resistance, obesity, hyperuricemia), group 2 (n = 52) – comparison group. Each group was divided into subgroups, depending on age categories: up to 45 years, from 45 years to 60 years (middle-aged patients according to the World Health Organization recommendations), from 60 to 75 years, over 75 years.

Results and discussion. Premature aging is diagnosed on the basis of determining the biological age as an indicator of conformity (inconsistency) of the morphofunctional status of the individual to some statistical average development value of this age and sex group. Determination of risk factors for metabolic-associated diseases will effectively counteract the occurrence of pathological conditions and increase life expectancy in these patients.

The article presents its own data on the association of risk factors for metabolic-associated diseases, such as smoking, excessive alcohol consumption, body mass index, elevated insulin levels and high levels of proatherogenic lipids, stress level with increasing biological age, both in the study and in the control groups, thus accelerating the rate of aging.

Conclusion. Preventive strategies aimed at preventing the impact of risk factors for metabolic-associated diseases will effectively counteract the occurrence of pathological conditions, prevent cardiovascular events (myocardial infarction and cerebrovascular accident), thereby increasing life expectancy in these patients.

Keywords: biological age, calendar age, metabolic-associated diseases, aging rate.

ORCID and contributionship:

Elena V. Kolesnikova : 0000-0001-5606-6621 [A,E,F]
Anna V. Potapenko : 0000-0002-1658-0156 [B,D]
Olga E. Zaprovalna : 0000-0002-5066-0483 [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
Anna V. Potapenko
SI “L.T. Malaya Therapy National Institute, NAMS of Ukraine”,
Department for the study of aging and prophylaxis of metabolic-associated diseases
2a, L.T. Malaya Ave., Kharkiv 61039, Ukraine
tel: +380997663175, e-mail: 22111986a53@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/jmbs06.05.193
УДК 616.12.-008.331.1
Майкут-Забродська І. М.

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ НА СТАДІЯХ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ МІЄЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ

Національний науковий центр радіаційної медицини
Національної академії медичних наук України, Київ, Україна

Мета роботи – дослідити основні біохімічні показники, що характеризують білковий, вуглеводний обміни, активність ключових ферментів печінки у пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією на стадіях розвитку захворювання для подальшої перспективи оптимізації діагностики, прогнозування перебігу захворювання в клінічній практиці.

Матеріал та методи. Представлені дані про дослідження функціонального стану печінки у 77 пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією на стадіях перебігу захворювання. Усі пацієнти при госпіталізації до стаціонару були обстежені із застосуванням клінічних, лабораторних, інструментальних та спеціальних методів досліджень, у разі необхідності консультувалися фахівцями суміжних спеціальностей.

Групи пацієнтів були близькими за віком, статтю, давністю захворювання. Контрольна група представлена 20 первинними донорами Київського міського центру крові виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації). Основні біохімічні показники, що характеризують білковий, вуглеводний обміни, активність ключових ферментів печінки у пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією визначали за загальноприйнятими методиками (В. Меньшиков, 1987).

Результати. Наразі досягнуті певні успіхи в лікуванні пацієнтів із онкогематологічними захворюваннями, в тому числі із хронічною мієлоїдною лейкемією. Хронічна мієлоїдна лейкемя є клональним мієлопроліферативним захворюванням, при якому в результаті специфічної транслокації ділянок між 9 і 22 хромосомами формується химерний ген *BCR-ABL*, що володіє тирозинкіназною активністю.

Представлено результати дослідження показників білкового, пігментного обмінів, активності ряду ферментів печінки у пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією. Установлено, що по мірі прогресування захворювання на хронічну мієлоїдну лейкемію функціональний стан печінки погіршується. У статті обмірковуються можливі патофізіологічні механізми виявлених змін.

Висновки. У хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію відбувається розбалансування білкового, пігментного обмінів, активності ряду ферментів печінки. При прогресуванні захворювання на хронічну мієлоїдну лейкемію функціональний стан печінки погіршується.

Ключові слова: хронічна мієлолоїдна лейкемія, печінка, функціональний стан, метаболізм.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена в рамках НДР «Вивчення молекулярно-генетичних механізмів формування резистентності до терапії інгібіторами тирозінкіназ у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію для обґрунтування шляхів її подолання», № держ. реєстрації 0110U003515; «Роль мутацій гена *BCR-ABL1*, хромосомних, молекулярно-генетичних порушень та імуногенетичних показників у формуванні підходів до оптимізації таргетної терапії хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію у віддалений період після аварії на ЧАЕС», № держ. реєстрації 0116U003574.

Вступ. **Хронічну мієлоїдну лейкемію (ХМЛ)** виявляють приблизно у 20 % вперше діагностованих випадків лейкемій у дорослих. У країнах Європи і Північної Америки ХМЛ займає третє місце серед лейкемій (після гострих лейкемій і хронічної лімфобластної лейкемії). За даними реєстру Європейського дослідження лікування ХМЛ (European Outcome and Treatment Study for CML, EUTOS), що включало 2904 пацієнти з діагнозом ХМЛ (2008–2012 рр.), захворюваність на ХМЛ у країнах Європи коливається від 0,69 до 1,23 на 100 тис. населення [1-3]. Проблема діагностики, лікування, реабілітації і адаптації пацієнтів із ХМЛ є актуальною, оскільки спостерігається поступове збільшення захворюваності на означене захворювання як у світі, так і в нашій державі. В Україні захворюваність на ХМЛ в 2012-2020 рр. становила, в середньому, 0,79 - 0,96 на 100 тис дорослого населення, а поширеність – 7,12 – 7,87. Щодо захворюваності на ХМЛ в регіональному аспекті, найвищою вона була в Сумській, Херсонській і Кіровоградській областях (відповідно –1,98, 1,79 і 1,42 на 100 тис дорослого населення), а найнижчою – у Миколаївській, Одеській і Київській областях (відповідно – 0,42, 0,52 і 0,50 на 100 тис дорослого населення). Показник поширеності ХМЛ був найвищим на Закарпатті, м. Києві, Полтавщині (відповідно – 14,76, 10,67, 10,10 на 100 тис дорослого населення), а найнижчим у Миколаївській, Запорізькій, Житомирській областях (відповідно – 4,31, 4,47, 5,05 на 100 тис дорослого населення).

Взаємозв'язок між ушкодженням печінки і порушенням кровотворної системи у пацієнтів із ХМЛ відмічено давно, але механізм його залишається остаточно не з'ясованим. Донедавна питання щодо розвитку змін в печінці при ХМЛ розглядали з позицій «застійного» органу внаслідок проведення специфічного лікування означеного онкогематологічного захворювання відповідно до клінічних протоколів, поліморбідності пацієнтів, оскільки захворюваність на ХМЛ є прерогативою людей старших вікових груп тощо [4-7]. Загальновідомо, що порушення функцій печінки при онкогематологічних захворюваннях супроводжується змінами насамперед, синтетичної, депонувальної, що одразу відбивається на змінах в системі гемостазу, порушеннях гормонального регулювання біохімічних реакцій, виникненні і розвитку дискоординації перебігу обмінних процесів [8, 9]. Загальновідомо, що біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки в певній мірі відображують активність в ній патологічного процесу, дозволяють розпізнати синдроми цитолізу, холестазу, імунного запалення, печінково-клітинної недостатності. Зміна функціонального стану печінки призводить до метаболічних зсувів в організмі і зв'язаних з ними порушеннями в кровотворній системі [6, 8]. Не дивлячись на очевидну актуальність даної проблеми для клінічної онкогематології, вивченню функціонального стану печінки при ХМЛ присвячено мало робіт, наводяться суперечливі результати клінічних спостережень, має місце недостатня кількість контрольованих досліджень, відсутня доказова база, не чітко визначені дані щодо біохімічних змін на різних стадіях перебігу захворювання, що і спонукало нас до проведення даного дослідження.

Мета роботи – дослідити основні біохімічні показники, що характеризують білковий, пігментний обміни, активність ключових ферментів у пацієнтів із ХМЛ на різних стадіях захворювання для подальшої перспективи оптимізації діагностики, прогнозування перебігу захворювання в клінічній практиці.

Матеріал та методи дослідження. Клінічне дослідження було проведено на базі Національного наукового центру радіаційної медицини Національної академії медичних наук України (м. Київ). Обстежені пацієнти лікувалися у відділенні гематології даного закладу. Для оцінки функціонального стану печінки у пацієнтів із ХМЛ досліджено показники, що характеризують білковий, пігментний обміни та активність ключових ферментів. Стадії перебігу ХМЛ визначали відповідно до сучасних критеріїв: I стадія - хронічна, II стадія - акселерації, III стадія – бластний криз. Дослідження проведені нами у 77 пацієнтів із різними стадіями ХМЛ: першу групу (I) склали пацієнти хронічної стадії (n=19), другу (II) групу - стадії акселерації (n=33), третю (III) групу – стадії з бластним кризом (n=25).

Перебіг хронічної фази у обстежених пацієнтів характеризувався поступово наростаючими змінами в гемограмі: розвивався гіперлейкоцитоз, збільшувалась кількість нейтрофілів, мало місце зрушення формули крові вліво до про мієлоцитів або поодиноких бластів, відносна лімфопенія, збільшення кількості базофілів і еозинофілів (базофільно-еозинофільна асоціація), тромбоцитоз. Анемія для хронічної фази не характерна і ми не спостерігали пацієнтів з анемічним синдромом. У мієлограмах спостерігали підвищення загальної кількості клітин кісткового мозку за рахунок гранулоцитарного паростка (до 90-95%), збільшення загальної кількості клітин базофільного і еозинофільного паростків більше 6,5%, зниження лужної фосфатази в нейтрофілах. При гістологічному дослідженні кісткового мозку в трепанобіоптаті виявляли гіперплазію гемопоетичної тканини за рахунок клітин гранулоцитарного паростка, іноді у поєднанні з мегакаріоцитарним.

У пацієнтів другої (II) групи, які були в стадії акселерації, спостерігали поступовий розвиток резистентності до терапії, що раніше була ефективною, і появу ознак прогресування гемобластозу (наростання лейкоцитозу, збільшення незрілих форм гранулоцитів, промієлоцитів і мієлоцитів, відсотка бластних клітин, збільшення тромбоцитів, мала місце прогресуюча спленомегалія, анемія, ознаки наростаючої пухлинної метаболічної інтоксикації). Наразі для оцінки фази акселерації перебігу ХМЛ ми користувалися критеріями European Leukemia Net (ELN, 2009) і World Health Organization (WHO, 2008) [10].

Для пацієнтів третьої (III) групи, які були в термінальній стадії (бластний криз) була властива наявність бластних клітин в кістковому мозку понад 30% (критерій ELN, 2009), або 20% (критерій WHO, 2008), з'являлися ділянки екстрамедулярного кровотворення в інших, крім печінки і селезінки, органах. В гемограмах в період бластного кризу спостерігали анемію тяжкого ступеня, тромбоцитопенію і агранулоцитоз. У подавляючої кількості пацієнтів (n=12) при бластному кризі за даними морфологічних, цитохімічних і імунологічних досліджень бластних клітин виявляли мієлобластний варіант, у частини пацієнтів (n=8) - лімфобластний і у меншої (n=5) – недиференційований варіант. Верифікували діагноз ХМЛ на підставі характерної клінічної картини, дослідження периферичної крові і кісткового мозку (мієлограма) та виявлення в клітинах крові і кісткового мозку характерного цитогенетичного маркера – Ph-хромосоми t(9;22)(q34;q11) і гена *BCR-ABL* при молекулярному дослідженні.

Групи обстежених пацієнтів були близькими за віком, статтю, давністю захворювання. Усі пацієнти при госпіталізації до стаціонару були обстежені із застосуванням клінічних, лабораторних, інструментальних та спеціальних методів досліджень, у разі необхідності консультувалися фахівцями суміжних спеціальностей. Обстеження й лікування хворих проводили відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008), відповідних наказів МОЗ України (№ 281 від 01.11. 2000 р., № 355 від 25.09.2002 р., № 356 від 22.05.2009 р. в редакції наказу МОЗ України № 574 від 05.08.2009 р, № 1118 від 21.12. 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.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, які були первинними донорами Київського міського центру крові виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації). Усі донори обстежені відповідно до вимог «Порядку медичного обстеження донорів крові та (або) її компонентів», затвердженого Наказом МОЗ України від 01.08.2005 р. за № 385 «Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів».

Біохімічні показники досліджували у сироватці крові і визначали: вміст загального білка – колориметричним біуретовим методом, білкові фракції розділяли електрофорезом на папері, тимолову пробу (як одну з осадових реакцій, що відображають стійкість колоїдних систем крові) за Хуерго і Поппером; вміст загального білірубіну і його фракцій – за Ендрашиком, Клеггорном і Гроффом; активність аланін амінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ) – колориметричним методом Ратмана і Френзеля; загальної лактатдегідрогенази (ЛДГ) та ізоферменту $ЛДГ_5$, креатинфосфокінази (КФК), гаммаглютамілтранспептидази (ГГТП) – за допомогою відповідних наборів реагентів: холінестерази (ХЕ) – колориметричним методом за Моландером, Фрідманом, Ладью; лужної фосфатази (ЛФ) за Богданським (детальний опис вище перерахованих методик наведено [11]).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel XP. Достовірність результатів оцінювали використовуючи показник t-критерія Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. У пацієнтів із ХМЛ на І стадії встановлено зміни окремих показників порівняно з контрольною групою (**таблиця**).

Як видно із представлених даних, по мірі прогресування ХМЛ, відмічаються суттєві зміни функціонального статну печінки, про що непрямо свідчать зниження показника вмісту альбуміну, підвищення гамма-глобуліну і показників тимолової проби. З інших досліджуваних біохімічних показників змінювалась активність деяких ферментів, а саме – підвищувалась $ЛДГ_5$ і знижувалась ХЕ. У пацієнтів із ХМЛ вже на І стадії перебігу захворювання відмічали зміни деяких показників, що свідчили

Таблиця – Біохімічні показники у пацієнтів із ХМЛ на стадіях захворювання (M±m)

Показник, одиниця виміру	Групи обстежених			
	Контрольна (n=20)	Пацієнти із ХМЛ, стадії захворювання (n=77)		
		I – хронічна, (n=19)	II – акселерації, (n=33)	III – бластний криз (n=25)
Загальний білок, г/л	69,51±1,75	65,32±1,45	62,60±1,14*/**	60,23±1,33*/***
Альбуміни, %	57,50±0,52	55,11±0,47*	53,40±0,48*/**	51,88±0,44*/***
Альфа-1-глобуліни, %	5,24±0,12	5,64±0,13	6,51±0,30*	6,55±0,26*
Альфа-2-глобуліни, %	9,39±0,15	9,12±0,16	9,01±0,76	9,12±0,37
Бета-глобуліни, %	12,01±0,18	12,51±0,17	12,75±0,76	12,94±0,36
Гамма-глобуліни, %	15,81±0,33	17,42±0,34*	18,27±0,56*	19,84±0,42*/***
АлАТ, ммоль/год·л	0,47±0,05	0,56±0,04	0,64±0,06	0,78±0,06*
АсАТ, ммоль/год·л	0,42±0,03	0,48±0,04	0,60±0,05	0,65±0,04*
ЛДГ загальна, мккат/л	2,13±0,12	2,48±0,21	2,96±0,20*	3,88±0,24*/***
$ЛДГ_5$, мккат/л	0,27±0,02	0,41±0,02*	0,62±0,05*	1,29±0,12*/***
КФК, мккат/л	0,29±0,03	0,34±0,02	0,55±0,04	0,72±0,06*
Холінестераза, К од/л	7,95±0,17	6,49±0,03*	6,60±0,12*	5,32±0,13*/***
ГГТП, мккат/л	3,55±0,12	4,03±0,29	4,28±0,12*	4,73±0,12*
Тимолова проба, од	2,08±0,13	2,91±0,15*	2,94±0,17*	3,62±0,14*/**
Білірубін загальний, мкмоль/л	11,79±0,45	13,21±0,47	15,18±0,62*	16,67±0,91*
Білірубін прямий, мкмоль/л	2,95±0,17	3,17±0,18	5,14±0,27*/**	6,33±0,37*/**

***Примітки**:* * – вірогідно в порівнянні з контролем, ($p<0,05$); ** - вірогідно в порівнянні з ХМЛ хронічної стадії, ($p<0,05$); *** – вірогідно в порівнянні з ХМЛ стадії акселерації, ($p<0,05$).

про порушення білковосинтетичної функції печінки та активності індикаторного ($ЛДГ_5$) і секреторного (ХЕ) ферментів.

У пацієнтів із ХМЛ на ІІ стадії, порівняно з І, відмічали зміни більшого спектру досліджуваних показників, деякі із них були більш вираженими: знижувався вміст загального білка та альбумінів, підвищувався – альфа-1 та гамма-глобулінів, показник тимолової проби, вміст загального та кон'югованого білірубіну (показники кон'югованого білірубіну відносно загального у середньому складали (33,8±0,34)%, порівняно із контролем - (25,0±0,27)% (p<0,05). Серед досліджуваних ферментів підвищувалась активність загальної ЛДГ і $ЛДГ_5$, ГГТП і знижувалась – ХЕ.

При порівняльній оцінці проведених досліджень у пацієнтів із ХМЛ І і ІІ стадій, зміна вмісту загального білка, альбумінів, кон'югованого білірубіну була достовірною, в порівнянні з відповідними показниками у пацієнтів із ХМЛ І стадії, що свідчило про прогресуюче порушення білкового і пігментного обмінів (p<0,05).

У пацієнтів із ХМЛ на ІІІ стадії перебігу захворювання, порівняно із І і ІІ стадіями, відзначали найбільш виразні зміни біохімічних показників. Спостерігали зниження показників вмісту загального білка, альбумінів і підвищення альфа-1 та гамма-глобулінів, тимолової проби. Вміст загального і кон'югованого білірубіну був підвищеним (показники кон'югованого білірубіну відносно загального у середньому складали (37,9±0,35)%, порівняно із контролем - (25,0±0,27)% (p<0,05) (**таблиця**).

У пацієнтів із ХМЛ на ІІІ стадії перебігу, на відміну від І та ІІ стадій, змінювалась активність всіх вивчених ферментів: підвищувалась - АлАТ, АсАТ, загальної ЛДГ, ізофермента $ЛДГ_5$, КФК, ГГТП, ЛФ, знижувалась – ХЕ. Відомо, що АлАТ, АсАТ не є органоспецифічними ферментами, тобто локалізуються і функціонують у різних органах. У печінці АлАТ визначається у більшій кількості, ніж АсАТ у серцевому м'язі – навпаки, - АсАТ більше, ніж АлАТ. Установлений нами факт підвищення активності АлАТ, АсАТ може бути відображенням не тільки метаболічних порушень у печінці, серцевому м'язі, а й в інших органах.

Для підвищення значення діагностичної цінності визначення активності ферментів, до комплексу досліджень входили органоспецифічні, зокрема, для серцевого м'язу – КФК (показник можна використовувати для моніторингу кардіотоксичності хіміопрепаратів), для печінки – $ЛДГ_5$ ($ЛДГ_5$ локалізується, крім печінки, у скелетних м'язах, що, в свою чергу дозволятиме судити про активність рабдоміолізу в умовах лікування хіміотерапевтичними засобами) (**таблиця**).

Вірогідне підвищення показника прямого білірубіну у пацієнтів з ХМЛ на стадіях акселерації і бластного кризу очевидно, можна пояснити посиленням явищ гемолізу в периферичній крові і кістковому мозку в умовах неефективного гемопоезу, про що свідчать дані інших авторів [2, 7, 8].

Зміна активності індикаторних, секреторних і екскреторних ферментів у сироватці крові пацієнтів із ХМЛ на ІІІ стадії може бути наслідком порушення метаболічних процесів не тільки у печінці, а й міокарді, м'язах, але це питання потребує більш детального вивчення.

Виявлені зміни показників вмісту загального білка, альбумінів, гамма-глобуліну, показників тимолової проби, кон'югованого білірубіну, загальної ЛДГ, $ЛДГ_5$, ХЕ у сироватці крові пацієнтів із ХМЛ на ІІІ стадії були вірогідними, порівняно із аналогічним у пацієнтів ІІ стадії перебігу, що на наш погляд, відображало прогресуюче порушення білкового, пігментного обмінів, активності ферментів при прогресуванні ХМЛ (p<0,05).

Висновки

1. У пацієнтів із ХМЛ у сироватці крові виявлено зміни біохімічних показників, що характеризують функціональний стан печінки, які залежали від стадії перебігу захворювання.
2. При ХМЛ на І стадії встановлено зниження рівня альбуміну, підвищення гамма-глобуліну та тимолової проби, підвищення активності ЛДГ5 і зниження – ХЕ.
3. Встановлено, що у пацієнтів із ХМЛ на ІІ стадії перебігу біохімічні порушення прогресують, порівняно із І стадією перебігу, про що свідчили вірогідні зміни вмісту загального білка, альфа-1-глобуліну, загального і прямого білірубіну, активності ферментів – загальної ЛДГ і ГГТП.
4. На стадії ІІІ перебігу ХМЛ виявляли прогресуюче порушення білково синтетичної функції печінки, про що свідчили порушення вмісту загального білка, альбумінів, гамма-глобуліну, спостерігали зміни активності ферментів - АлАТ, АсАТ, загальної ЛДГ, ЛДГ5, КФК, ГГТП, ЛФ, ХЕ, показників тимолової проби і кон'югованого білірубіну (p<0,05). Означені зміни показників можуть лягти в основу оцінки функціонального стану печінки у пацієнтів із ХМЛ, вибору і прогнозування медикаментозної терапії з урахуванням гепатотоксичності препаратів.

Перспективи подальших досліджень. Планується дослідження особливостей білкового, вуглеводного і жирового обміну у пацієнтів із ХМЛ на різних стадіях перебігу захворювання для оптимізації тактики лікування тактики та своєчасної корекції виявлених зсувів.

References

1. Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol*. 2015 Apr; 94 Suppl 2: S241-247. PMID: 25814090. doi: 10.1007/s00277-015-2314-2
2. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, Lindoerfer D, Burgstaller S, Sertic D, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia*. 2015 Jun; 29(6): 1336-1343. PMID: 25783795. doi: 10.1038/leu.2015.73
3. Smith AG, Painter D, Howell DA, Evans P, Smith G, Patmore R, et al. Determinants of survival in patients with chronic myeloid leukaemia treated in the new era of oral therapy: findings from a UK population-based patient cohort. *BMJ Open*. 2014 Jan 15; 4(1): e004266. PMID: 24435897. PMCID: PMC3902525. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004266
4. Bajdurin SA. *Klinicheskaja gematologija: rukovodstvo dlja vrachej* [Clinical haematology: guide for physicans]. Karaganda: «АКНУР»; 2018. 400 p. [Russian]
5. Bajdurin SA, Kabibulatova AE, Nakysh AT. K voprosu o vyzhyvaemosti pacientov s CML na fone terapii ingibitorami tirozinkinasy [To a question of the survival of patients with CML using tyrosine kinase inhibitors in their therapy]. *Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa*. 2017; 3(2): 147-148. [Russian]
6. Greer JP, Arber DA, Glader B, Eds. *Wintrobe's clinical hematology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 2278 p.
7. Volkova MA. *Clinical oncohematology. A manual for the physician*. Ed by MA Volkova. 2nd ed, updated. M: Medytsyna Publichers; 2007. 1120 p.
8. Luniova GG, Ed. *Klinichna biochimiia* [Clinical Biochemistry]. Handbook. K: Atika; 2013. 1156 p. [Ukrainian]
9. Rukavitsin OA, Ed. *Gematologija: nazional'noe rukovodstvo* [Hematology: national guide]. M: Izdatelskaja gruppa "GEOTAR-Media"; 2015. 776 p. [Russian]
10. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013 Aug 8; 122(6): 872-884. PMID: 23803709. PMCID: PMC4915804. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569
11. Menshikov V, Ed. *Laboratornye metody issledovaniya v klinicheskoj practike* [Laboratory Methods in Clinical Practice: Handbook]. M: Medytsyna; 1987: 174-197, 205, 212, 225-228, 230. [Russian]

УДК 616.12.-008.331.1

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ В РАЗНЫЕ СТАДИИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ МИЕЛОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИИ

Майкут-Забродская И. М.

Резюме. *Цель работы* – определить основные биохимические показатели, которые характеризуют белковый, пигментный обмен, активность ключевых ферментов функционального состояния печени у пациентов с хронической миелоидной лейкемией на стадиях прогрессирования заболевания для дальнейшей перспективы оптимизации диагностики, прогнозирования течения заболевания в клинической практике.

Материал и методы. Представлены сведения об исследовании функционального состояния печени у 77 пациентов с хронической миелоидной лейкемией на различных стадиях течения заболевания. Группы пациентов были близкими по возрасту, полу, давностью заболевания.

Все пациенты при госпитализации в стационар были обследованы с применением клинических, лабораторных, инструментальных и специальных методов исследования, при необходимости консультировались специалистами смежных специальностей. Контрольная группа представлена 20 первичными донорами Киевского городского центра крови исполнительного органа Киевского городского совета (Киевской городской государственной администрации).

Основные биохимические показатели, которые характеризуют белковый, пигментный обмен, активность ключевых ферментов функционального состояния печени у пациентов с хронической миелоидной лейкемией определяли по общепринятым методикам (В. Меньшиков, 1987).

Результаты. В настоящее время достигнуты некоторые успехи в лечении пациентов с онкогематологическими заболеваниями, в том числе хронической миелоидной лейкемией. Хроническая миелоидная лейкемия – клональное миелопролиферативное заболевание, при котором в результате специфической транслокации участков между 9 и 22 хромосомами формируется химерный ген *BCR-ABL*, который обладает тирозинкиназной активностью.

Представлены результаты исследования показателей белкового, пигментного обменов, активности некоторых ферментов печени на стадиях прогрессирования хронической миелоидной лейкемии. Установлено, что по мере прогрессирования хронической миелоидной лейкемии функциональное состояние печени ухудшается. В статье обсуждаются возможные патофизиологические механизмы выявленных изменений.

Выводы. У больных с хронической миелоидной лейкемией наблюдается разбалансирование белкового, пигментного обменов, активности некоторых ферментов печени. При прогрессировании хронической миелоидной лейкемии функциональное состояние печени ухудшается.

Ключевые слова: хроническая миелоидная лейкемия, печень, функциональное состояние, метаболизм.

UDC 616.12.-008.331.1

Functional State of Liver in Patients with Progressing Chronic Myeloid Leukemia

Maikut-Zabrodskaya I. M.

Abstract. Chronic myeloid leukemia is found in approximately 20% of newly diagnosed cases of leukemia in adults. In Europe and North America, chronic myeloid leukemia ranks third among leukemias (after acute leukemias and chronic lymphoblastic leukemia). The problem of diagnosis, treatment, rehabilitation and adaptation of patients with chronic myeloid leukemia is relevant, as there is a gradual increase in the incidence of this disease both in the world and in our country.

Some progress has been achieved in the treatment of patients with oncohematological diseases, in particular chronic myeloid leukemia. Chronic myeloid leukemia is a clonal myeloproliferative disease in which as a result of specific translocation of chromosomal sites between 9 and 22 chromosomes, a khimeric *BCR-ABL* gene with tyrosine kinase activity is formed.

The purpose of the study was to investigate the main biochemical parameters that characterize protein and pigment metabolism, the activity of key enzymes in patients with chronic myeloblastic leukemia at different stages of the disease for further prospects of optimizing diagnosis, predicting the course of the disease in clinical practice.

Materials and methods. The functional state of liver in 77 patients at different stages of chronic myeloid leukemia was studied. All patients admitted to the hospital were examined with the use of clinical, laboratory, instrumental and special research methods, and were consulted by specialists of related specialties, if necessary. The main biochemical parameters that characterize protein and pigment metabolism, the activity of key enzymes in patients with chronic myeloid leukemia of peripheral venous blood was determined by the method of V. Menshikov (1987).

Results and discussion. The content of biochemical parameters that characterize protein and pigment metabolism, the activity of key enzymes in patients with chronic myeloid leukemia has been studied. It was found that biochemical parameters that characterize protein and pigment metabolism, the activity of key enzymes in patients with chronic myeloid leukemia is associated with an increase in the studied indicator ($p<0,05$). The article discusses the possible causes and pathogenetic mechanisms of the identified changes. As the disease progressed the changes of protein, pigment and enzyme kinds of metabolism were revealed. The article discusses possible pathophysiological mechanisms of the identified changes.

Conclusion. In patients with chronic myeloid leukemia, there is an imbalance in protein, pigment metabolism, and the activity of some liver enzymes. With the progression of chronic myeloid leukemia, the functional state of the liver deteriorates.

Keywords: chronic myeloid leukemia, liver, functional state, metabolism.

ORCID and contributionship:

Ivanna M. Maikut-Zabrodska: 0000-0003-3945-3608 [A,B,C,D,E,F]

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

CORRESPONDING AUTHOR

Ivanna M. Maikut-Zabrodska

National Scientific Center of Radiation Medicine
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,
Department of Hematology and Transfusion
119/121, Peremohy Ave., Kyiv 03115, Ukraine

tel: +380 96 605 50 56, e-mail: ivanna_zabrodska@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/jmbs06.05.199
УДК 616.89-008.45/.48-07:616-002.52
Макаров С. О.

ХАРАКТЕРИСТИКА КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Мета. Вивчити структуру когнітивних порушень у хворих на системний червоний вовчак та визначити чинники, що асоційовані з їх розвитком.

Об'єкт і методи дослідження. Проведено комплексне обстеження 64 хворих на системний червоний вовчак з них неврологічні порушення були діагностовані у 54 хворих (84,4% пацієнтів).

Об'єктом дослідження були когнітивні порушення у хворих на системний червоний вовчак. Задля оцінки когнітивного статусу пацієнтів використовувалася Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA) – широко вживаний опитувальник, що дозволяє провести оцінку когнітивних функцій за багатьма доменами. Лабораторне дослідження включало в себе проведення аналізів крові на виявлення типу та титру антинуклеарних антитіл, вовчакового антикоагулянту, та антифосфоліпідних антитіл, зокрема, антитіл до антикардіоліпіну.

Результати дослідження. Установлено, що скарги, які зазвичай висловлюють пацієнти для опису порушення когнітивних функцій, як то «погіршення пам'яті», «порушення пам'яті», «зниження уваги», «труднощі концентрації уваги» тощо були одними з найбільш поширених у хворих з системним червоним вовчаком. Так, скарги на порушення пам'яті висловлювали 37 хворих (57,8%, ДІ 45,71 – 69,91), порушення уваги та концентрації – 41 хворий (64,0%, ДІ 52,31 – 75,82), а між цими скаргами було встановлено потужний кореляційний зв'язок (r_s=0,83; *p<0,001*). Результати обстеження хворих за MoCA показали, що середній показник серед усіх обстежених складає 25,0 (22,0; 27,5) бали; в основній групі – 24,0 (22,0; 26,0) бали, що статистично суттєво менше (*p<0,001*) порівняно з контрольною групою – 28,0 (27,0; 29,0) бали. Установлено, що серед обстежених хворих, які за результатом оцінювання за MoCA набрали менше 26 балів, спостерігалося статистично значуще зниження показників у доменах пам'яті, уваги та мови (p<0,001). Виявлено, що існує кореляційний зв'язок між наявністю антикардіоліпінових антитіл з когнітивною дисфункцією (визначеною за MoCA) (r_s=-0,56; *p<0,001*), така ж кореляція виявлена і у вовчакового антикоагулянта (r_s=-0,56; *p<0,001*).

Висновки. Когнітивна дисфункція є одним з найбільш частих проявів нейропсихіатричного системного червоного вовчака. Більше, ніж у половини хворих діагностований даний прояв. Серед обстежених хворих найбільш часто спостерігається зниження показників за доменами пам'яті, уваги та мови. Когнітивна дисфункція може бути асоційована з продукцією певних класів автоантитіл, як то: антифосфоліпідні антитіла (зокрема, антитіла до кардіоліпіну) та вовчаковим антикоагулянтом.

Ключові слова: системний червоний вовчак, когнітивна дисфункція, Монреальска шкала оцінки когнітивних функцій, автоантитіла.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом виконання теми НДР кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету «Порушення нервової системи при пароксизмальних, нейроімунологічних та цереброваскулярних захворюваннях», № державної реєстрації 0119U000001.

Вступ. Системний червоний вовчак (СЧВ) – це захворювання, що характеризується різноманітними клінічними проявами та множинним ураженнями багатьох органів і систем, які виникають внаслідок дії автоантитіл [1–3]. Нейропсихіатричний системний червоний вовчак» (НСЧВ) являє собою комплекс неврологічних і психічних розладів і одним з найбільш частих клінічних проявів захворювання [4]. Американська колегія ревматологів у 1999 році запропонувала класифікацію порушень (19 клінічних синдромів), що виникають в рамках НСЧВ, що на сьогоднішній день є найбільш вживаною та загальноприйнятою [5].

Когнітивна дисфункція є одним із найбільш частих проявів НСЧВ [6–8]. Американська колегія ревматологів дає наступне визначення КД у пацієнтів з НСЧВ: клінічно значуще зниження функціонування хоча б по одному з наступних когнітивних доменів: проста та складна увага, пам'ять (здатність до запам'ятовування та пригадування), візуально – просторова організація, мова, виконавчі здібності (планування, організація, виконання), здібність до побудування причинно – наслідкових зв'язків, темп мислення [9 – 11]. Поширеність цього явища оцінюється різними дослідниками від 12 до 95% [7, 8, 12].

Точний механізм виникнення та розвитку КД у пацієнтів з НСЧВ досі не з'ясований. Найбільш прийнятою наразі є припущення про роль імунних (автоантитіла) та судинних механізмів у розвитку

цього прояву [7].Так, наприклад виявлений зв'язок між присутністю антифосфоліпідних антитіл та КД у пацієнтів з СЧВ [13, 14]. Деякі дослідники також описують зв'язок із наявністю даного класу автоантитіл та тромбозами, що проявляються ішемічним інсультом або хронічною ішемією мозку, а беручи до уваги те, що при всіх цих явищах спостерігається кровопостачання головного мозку, це може призвести до подальшого погіршення когнітивних здібностей [7, 15].

Було проаналізовано зв'язок між КД та іншими факторами. Так, наприклад, не встановлено зв'язку між КД тривалістю СЧВ, активністю хвороби та лікуванням за допомогою кортикостероїдів [7]. Зв'язок між психоемоційними розладами, такими, як тривога та депресія, та КД у пацієнтів з НСЧВ є до сих пір дискутабельним питанням.

Мета дослідження: вивчити структуру когнітивних порушень у хворих на СЧВ та визначити чинники, що асоційовані з їх розвитком.

Об'єкт і методи дослідження. Проведено комплексне обстеження 64 хворих на СЧВ, що проходили лікування у відділенні ревматології та відділенні нефрології КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» ДОР» протягом 2018 – 2021 років, яке включало повне клініко–неврологічне обстеження, нейропсихологічне тестування, лабораторне дослідження.

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.

Більшу частину обстежених хворих 85,9% склали жінки (55 осіб), 14,1% – чоловіки (9 осіб).

Вік хворих, включених до дослідження, коливався від 20 до 67 років і складав у середньому 39,53 (11,53) років (95 % ДІ 36,65 – 42,41) без статистично значущих розбіжностей між групами: 39,69 (11,30) та 38,7 (13,37) років відповідно у групах 1 та 2 (*p=0,806*).

Неврологічні порушення були діагностовані у 54 хворих (84,4% пацієнтів). Ці пацієнти увійшли до основної групи дослідження (група 1). У 10 (15,6% хворих) осіб цих проявів не було виявлено і вони увійшли до групи контролю (група 2).

Об'єктом дослідження були когнітивні порушення у хворих на СЧВ. Усім пацієнтом проводилося поглиблене клініко – неврологічне та нейропсихологічне обстеження, лабораторне дослідження. Клініко-неврологічне обстеження включало збір скарг, анамнестичних даних, проведення поглибленого неврологічного огляду. Задля оцінки когнітивного статусу пацієнтів використовувалася Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (МоСА) – широко вживаний опитувальник, що дозволяє провести оцінку когнітивних функцій за багатьма доменами: орієнтація у місці та часі (6 балів), називання (3 бали), увага (6 балів), мова (3 бали), абстракція (2 бали), пам'ять та відстрочене відтворення (5 балів), візуально – конструктивні та виконавчі здібності (5 балів). Максимальна кількість балів, що може набрати обстежуваний дорівнює 30. Нормальними вважаються показники від 26 до 30 балів. Обов'язково враховується також рівень освіти обстежуваного [16].

Лабораторне дослідження включало в себе проведення аналізів крові на виявлення типу та титру антинуклеарних антитіл, вовчакового антикоагулянту, та антифосфоліпідних антитіл, зокрема, антитіл до антикардіоліпіну.

Обробку даних проводили методами параметричної та непараметричної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення. Після аналізу результатів обстеження хворих було встановлено, що скарги, які зазвичай висловлюють пацієнти для опису порушення когнітивних функцій, як то «погіршення пам'яті», «порушення пам'яті», «зниження уваги», «труднощі концентрації уваги» тощо були одними з найбільш поширених у хворих з СЧВ. Так, скарги на порушення пам'яті висловлювали 37 хворих (57,8%, ДІ 45,71 – 69,91), порушення уваги та концентрації – 41 хворий (64,0%, ДІ 52,31 – 75,82), а між цими скаргами було встановлено потужний кореляційний зв'язок (r_s=0,83; p<0,001).

Результати обстеження хворих за МоСА показали, що середній показник серед усіх обстежених складає 25,0 (22,0; 27,5) бали; в основній групі – 24,0 (22,0; 26,0) бали, що статистично суттєво менше (p<0,001) порівняно з контрольною групою – 28,0 (27,0; 29,0) бали (**рис. 1**).

Максимального результату за МоСА у 30 балів не було виявлено у жодного з обстежених. Частка хворих із сумою балів 26 і більше, що розглядається як норма, склала серед усіх обстежених 39,1 %, в основній – 29,8 %, у контрольній – 100,0 % (p<0,001).

Установлено, що серед обстежених хворих, які за результатом оцінювання за МоСА набрали менше 26 балів спостерігалося статистично значуще зниження показників у доменах пам'яті, уваги та мови (p<0,001), в той час як показники у доменах орієнтації у часі і просторі, називанні та візуально – конструктивних здібностей були не знижені або їх

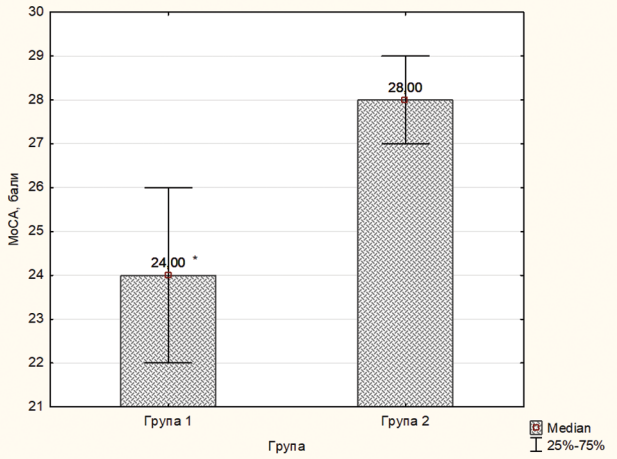


Рис. 1 – Середні бали за тестом MoCA у групах дослідження (медіана та інтерквартильний розмах)

Примітка: *– p<0,001 за критерієм критерій Манна-Уїтні (U) порівняно з 2-ю групою.

зниження було статистично незначущим. Отримані результати кореспондують з даними інших дослідників стосовно цього питання.

За результатами лабораторного дослідження було виявлено, що існує зв'язок між наявністю окремих видів автоантитіл та КД у пацієнтів з СЧВ. Так, наприклад, наявність антикардіоліпінових антитіл корелює з КД (визначеною за допомогою MoCA) (r_s=-0,56; p<0,001), така ж кореляція виявлена і у вовчакового антикоагулянта (r_s=-0,56; p<0,001). Отримані результати співставляються з даними інших дослідників [17, 18] і можуть, на нашу думку, служити предикторами розвитку КД у хворих на СЧВ.

Узагальнюючи отримані результати, слід зазначити, що виявлення та прогнозування розвитку КД у хворих на СЧВ є складним завданням. На сьогоднішній день чітких механізмів розвитку даного стану не установлено. Також не встановлено жодних лабораторних і радіологічних маркерів даного прояву.

Висновки

1. КД є одним з найбільш частих проявів НСЧВ. Більше, ніж у половини хворих діагностований даний прояв.
2. Найчастішими когнітивними доменами, що страждають у досліджуваної категорії хворих є пам'ять, увага та мова.
3. КД може бути асоційована з продукцією певних класів автоантитіл, як то: антифосфоліпідні антитіла (зокрема, антитіла до кардіоліпіну) та вовчаковим антикоагулянтом.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є вивчення факторів, які впливають на виникнення та вираженість КД у хворих на СЧВ та розробка моделі прогнозування появи цих проявів.

References

1. Fujieda Y. Diversity of neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Immunol Med.* 2020; 43(4): 135-141. PMID: 32459601. doi: 10.1080/25785826.2020.1770947
2. Lynall M. Neuropsychiatric symptoms in lupus. *Lupus.* 2018; 27(1): 18-20. PMID: 30452327. doi: 10.1177/0961203318801672
3. Makarov SO. Urazhennya nervovoyi systemy pry systemnomu chervonomu vovchaku: aspekty patogenezu, poshyrenict', poglyady na klasyfikaciyu klinichnykh viyaviv [Defeat of the nervous system with system red lupus: aspects of pathogenesis, spreads, views on the classification of clinical manifestations]. *Ukr Nevrolog Zh*. 2018; 2: 25-29. [Ukrainian]
4. Zabala A, Salgueiro M, Sáez-Atxukarro O, Ballesteros J, Ruiz-Irastorza G, Segarra R. Cognitive impairment in patients with neuropsychiatric and non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2018; 24(6): 629-639. PMID: 29553037. doi: 10.1017/S1355617718000073
5. Liang MH, Corzillius M, Bae SCh, Lew RA, Fortin PR, Isenberg D, Alarco´n GS, et al. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999; 42(4): 599-608. PMID: 10211873. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F
6. Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology.* 2001; 57(3): 496-500. PMID: 11502919. doi: 10.1212/WNL.57.3.496
7. Benedict RH, Shucard JL, Zivadinov R, Shucard DW. Neuropsychological impairment in systemic lupus erythematosus: a comparison with multiple sclerosis. *Neuropsychol Rev*. 2008; 18(2): 149-166. PMID: 18521755. PMCID: PMC2572265. doi: 10.1007/s11065-008-9061-2
8. Huerta PT, Gibson EL, Rey C, Huerta TS. Integrative neuroscience approach to neuropsychiatric lupus. *Immunol Res.* 2015; 63(1): 11-17. PMID: 26467973. PMCID: PMC4918503. doi: 10.1007/s12026-015-8713-6
9. Kozora E, Ellison MC, West S. Reliability and validity of the proposed American College of Rheumatology neuropsychological battery for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004; 51(5): 810-818. PMID: 15478145. doi: 10.1002/art.20692

10. Kozora E, Arciniegas DB, Filley CM, West SG, Brown M, Miller D, et al. Cognitive and neurologic status in patients with systemic lupus erythematosus without major neuropsychiatric syndromes. *Arthritis Rheum*. 2008; 59(1): 1639-1646. PMID: 18975359. doi: 10.1002/art.24189
11. Mikdashi JA. Proposed response criteria for neurocognitive impairment in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Lupus.* 2007; 16(6): 418-425. PMID: 17664232. doi: 10.1177/0961203307079044
12. Gerosa M, Poletti B, Pregnolato F, Castellino G, Lafronza A, Silani V, et al. Antiglutamate receptor antibodies and cognitive impairment in primary antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Front immunol.* 2016; 7: 5. PMID: 26870034. PMCID: PMC4740786. doi: 10.3389/fimmu.2016.00005
13. Brey RL. Neuropsychiatric Lupus. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*. 2007; 65: 3.
14. Szmyrka M, Pokryszko-Dragan A, Słotwiński K, Gruszka E, Korman L, Podemski R, et al. Cognitive impairment, event-related potentials and immunological status in patients with systemic lupus erythematosus. *Adv Clin Exp Med*. 2019; 28(2): 185-192. PMID: 29963787. doi: 10.17219/acem/76711
15. Ünlü O, Zuily S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheum*. 2016; 3(2): 75. PMID: 27708976. PMCID: PMC5042235. doi: 10.5152/eurjrheum.2015.0085
16. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53(4): 695-99. PMID: 1581701. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
17. Yue R, Gurung I, Long XX, Xian JY, Peng XB. Prevalence, involved domains, and predictor of cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2020; 29(13): 1743-1751. PMID: 32938321. doi: 10.1177/0961203320958061
18. Yelnik CM, Kozora E, Appenzeller S. Non-stroke central neurologic manifestations in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheum Rep*. 2016; 18(2): 11. PMID: 26923254. doi: 10.1007/s11926-016-0568-x
19. Yelnik CM, Kozora E, Appenzeller S. Cognitive disorders and antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev*. 2016; 15(2): 1193-1198. PMID: 27639839. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.002
20. Ceccarelli F, Perricone C, Pirone C, Massaro L, Alessandri C, Mina C, et al. Cognitive dysfunction improves in systemic lupus erythematosus: results of a 10 years prospective study. *PLoS One.* 2018; 3(5): e0196103. PMID: 29723209. PMCID: PMC5933733. doi: 10.1371/journal.pone.0196103

УДК 616.89-008.45/.48-07:616-002.52

ХАРАКТЕРИСТИКА КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Макаров С. А.

Резюме. *Цель.* Изучить структуру когнитивных нарушений у больных системной красной волчанкой, и определить факторы, ассоциированные с их развитием.

Объект и методы исследования. Проведено комплексное обследование 64 больных системной красной волчанкой, из них неврологические нарушения были диагностированы у 54 больных (84,38% пациентов).

Объектом исследования были когнитивные нарушения у больных системной красной волчанкой. Для оценки когнитивного статуса пациентов использовалась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) - широко применяемый опросник, позволяющий провести оценку когнитивных функций по многим доменами. Лабораторное исследование включало в себя проведение анализов крови на выявление типа и титра антинуклеарных антител, волчаночного антикоагулянта, и антифосфолипидных антител, в частности, антител к антикардиолипину.

Результаты исследования. Установлено, что жалобы, которые обычно предъявляют пациенты для описания нарушения когнитивных функций (такие как «ухудшение памяти», «нарушение памяти», «снижение внимания», «трудности концентрации внимания» и др.) были одними из самых распространенных у больных системной красной волчанкой. Так, жалобы на нарушения памяти высказывали 37 больных (57,81% ДИ 45,71 - 69,91), нарушения внимания и концентрации - 41 больной (64,06% ДИ 52,31 - 75,82), а между этими жалобами была установлена корреляционная связь (rs = 0,83; p <0,001). Результаты обследования больных с использованием MoCA показали, что средний показатель среди всех обследованных составляет 25,0 (22,0; 27,5) балла в основной группе - 24,0 (22,0; 26,0) балла, что статистически существенно меньше (p <0,001) по сравнению с контрольной группой - 28,0 (27,0; 29,0) балла. Установлено, что среди больных, которые набрали менее 26 баллов по MoCA, наблюдалось статистически значимое снижение показателей в доменах памяти, внимания и речи (p <0,001). Выявлено, что существует корреляционная связь между наличием антикардиолипиновых антител с КД (определяемой по MoCA) (rs = -0,56; p <0,001), такая же корреляция выявлена и в отношении волчаночного антикоагулянта (rs = -0,56; p <0,001).

Выводы. Когнитивная дисфункция является одним из наиболее частых неврологических проявлений системной красной волчанки. Среди обследованных больных чаще всего отмечаются снижения

показателей в доменах памяти внимания и речи. Когнитивная дисфункция может быть ассоциирована с продукцией определенных классов аутоантител: антифосфолипидных антител (в частности, антитела к кардиолипину) и волчаночным антикоагулянтом.

Ключевые слова: системная красная волчанка, когнитивная дисфункция, Монреальская шкала оценки когнитивных функций, аутоантитела.

UDC 616.89-008.45/.48-07:616-002.52

Features of Cognitive Dysfunction in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

Makarov S. O.

Abstract. *The purpose of the study* was to explore the structure of cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus and to determine the factors associated with its development.

Materials and methods. Advanced examination of 64 patients with systemic lupus erythematosus was carried out. Neurological disorders were diagnosed in 54 patients (84.38% of patients). These patients were included in the main study group (group 1). In 10 (15.62% of patients) patients, these manifestations were not found and they entered the control group (group 2).

The object of the study was cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. To assess the cognitive status of patients, the Montreal Cognitive Assessment Scale was used, a widely used questionnaire that evaluates cognitive functions across multiple domains. The laboratory study included blood tests to identify the type and titer of antinuclear antibodies, lupus anticoagulant, and antiphospholipid antibodies, in particular, anti-cardiolipin antibodies.

Results and discussion. It was found that the complaints that patients usually present to describe impaired cognitive functions (such as “memory deterioration”, “memory impairment”, “decreased attention”, “difficulty concentrating”, etc.) were among the most common in patients with systemic lupus erythematosus. Thus, complaints of memory impairments were expressed by 37 patients (57.81% CI 45.71-69.91), impaired attention and concentration – 41 patients (64.06% CI 52.31-75.82), and between these complaints a strong correlation was established ($r = 0.83$; $p < 0.001$). The results of the examination of patients using the Montreal Cognitive Assessment Scale showed that the average indicator among all examined is 25.0 (22.0; 27.5) points in the main group – 24.0 (22.0; 26.0) points, which is statistically significantly less ($p < 0.001$) compared with the control group – 28.0 (27.0; 29.0) points. It was found that among patients who scored less than 26 points on the Montreal Cognitive Assessment Scale, there was a statistically significant decrease in indicators in the domains of memory, attention, and speech ($p < 0.001$). It was found that there is a correlation between the presence of anti-cardiolipin antibodies with CD (determined by the Montreal Cognitive Assessment Scale) ($rs = -0.56$; $p < 0.001$), the same correlation was found in relation to lupus anticoagulant ($rs = -0.56$; $p < 0.001$).

Conclusion. Cognitive dysfunction is one of the most common neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. Among the examined patients, decrease in indicators in the domains of memory, attention and speech is the most often observed. Cognitive dysfunction may be associated with the production of certain classes of autoantibodies: antiphospholipid antibodies (in particular, anti-cardiolipin antibodies) and lupus anticoagulant.

Keywords: systemic lupus erythematosus, cognitive dysfunction, Montreal Cognitive Assessment Scale, autoantibodies.

ORCID and contribitionship:

Serhii O. Makarov : 0000-0002-3106-9727 [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

Serhii O. Makarov

Dnipro, Dnipro State Medical University,
Department of Neurology
9, Vernadsky St., Dnipro 49000, Ukraine
tel. +380632157597, email: makarov295062@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/jmbs06.05.204
UDC 616.3-006.6 (612.826.33.015.22 + 577.112.853 + 546)
Movchan O. V.[1], Bagmut I. Yu.[2]

Impacts of Inflammatory Microenvironment on the Development of Cancer Relapse after Combined Treatment

[1]National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine
[2]Kharkiv Medical Academy of Postgraduate education, Ukraine

The purpose of the work was to study the impact of certain elements of the inflammatory microenvironment of the tumor on the development of cancer relapse of main localizations with the amplification of ERBB2 after combined treatment.

Materials and methods. 80 patients, who had been treated for the period from 2016 to 2021 in National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine. They were 42-78 (average 60) years old, ECOG 0-2, female. All patients histologically proved adenocarcinoma GIII-GIV. Everyone was studied for the level of chitinase-like proteins, cryoglobulins, tumor-associated macrophages in the preoperative (with the first identified disease for the first time, prior to the beginning of the neoadjuvant chemotherapy) and in the postoperative period.

1st block: with a confirmed mutation of HER-2/neu gene (amplification ERBB2 (3+)): a) inflammatory breast cancer (primary-edema form) – 10 people, b) diffuse-infiltrative stomach cancer – 10 people; c) diffuse-infiltrative esophagus cancer – 10 people; d) diffuse-infiltrative colorectal cancer – 10 people. *2nd block*: without a confirmed mutation of HER-2/neu gene: a) inflammatory breast cancer (primary edema form) – 10 people; b) a diffuse-infiltrative stomach cancer – 10 people; c) diffuse-infiltrative esophageal cancer – 10 people; d) diffuse-infiltrative colorectal cancer – 10 people.

Results and discussion. In patients with infiltrative breast cancer, diffuse-infiltrative stomach cancer, and diffuse-infiltrative esophagus cancer, and diffuse-infiltrative colorectal cancer there was a tendency to an increase in the expression of YKL-39 with the ERBB2 amplification during inflammatory tumor infiltration in the stroma. High expression of Stabilin-1 (2.1±0.70, n = 22) was found compared to patient tumors that did not reveal the amplification of ERBB2 (1.46±0.67, n = 13, p = 0.015). In most patients with amplification ERBB2, the cryoglobulin content was average (298.6±2.5 mg/l; 1.3±0.08%) – 20 (50%), which corresponds to cryoglobulinemia type II; with conditioned cryoglobulinemia (79.4±1.01 mg/l) in 10 (25%); high content (477.3±48 mg/l; 3.4±0.2%) was recorded in 10 (25%), which indicates the type III of cryoglobulinemia [the hazard ratio (HR) = 0.71, 95%, confidence interval (CI): 0.22-0.83, p = 0.005]

Conclusion. Amplification of ERBB2 and macrophages surroundings markers CD68, M2 subpopulation RS1 (Stabilin-1), chitinase-like proteins YKL-39 and SI-CLP independently identified subgroups of patients with inflammatory breast cancer, diffuse stomach and diffuse esophageal, diffuse colorectal cancer with a bad forecast. In patients with the presence of the amplification of ERBB2 in the inflammatory tumor infiltrate, in the stroma, the higher expression of the chitinase-like protein YKL-39 and M2-polarization RS1 of the marker Stabilin-1, was detected compared to the patient's tumors without amplifying ERBB2. This study shows an important role of quantitative values associated with the tumor phenotype and macrophages in tumor progression, depending on the presence of ERBB2 gain. In patients with cryoglobulinemia with inflammatory cancer the secondary immunodeficiency is developed. This is determined by anomalies in the cell and humoral immune system, and leads to the development of postoperative inflammatory complications and relapses.

Keywords: cancer, breast, stomach, esophagus, colorectal, relapse.

Research relation to the plans, programs and department themes. This work is a fragment of the research work of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate education of the Ministry of Education of Ukraine on the topic: "Cell and molecular mechanisms in association with chronic diseases", state registration No. 015U001186.

Introduction. Relapse remains one of the most serious problems for patients with cancer diseases [1] and extremely contributes to the deterioration of the quality of life [2]. Many factors, including the remaining cancer cells along the edge of resection after surgery and the resistance of the tumor to treatment, contribute to the return of cancer [3, 4]. Resistance to antitumor drugs occurs due to the characteristics of the inflammatory microenvironment in cancer infiltration Go-Betweens [5, 6]. Several mechanisms of resistance associated with cancer microenvironment are well recognized [7,8] as the hereditary type of cancer cells, which are activated because of a violation of metabolic processes, starting the attack of precancels that contribute to the development of the tumor [9,10]. We consider postoperative complications and cancer

recurrence the main problematic issues after surgery. The interaction between postoperative complications and the weakening of the protective defences of the body against the background of the use of aggressive treatment techniques in inflammatory forms among patients who have suffered an operation on cancer, the dogma has already been proven [11-15].

Everybody knows that the operation is a method of choice in the treatment of cancer. But without the use of modern chemotherapy schemes, the treatment complex is simply impossible. Therefore, we consider changes in the tumor microenvironment precisely after combined treatment (chemotherapy and operational treatment). Introducing antitumor drugs, of course, has a direct impact on the development of inflammatory changes in the cancer process [16, 17]. Despite the potentially radical surgical treatment of cancer with the appointment of modern chemotherapy and/or radiation therapy, in 40% of patients there is a refund of the disease [18]. The results of 2 randomized studies of various variants of organ-breaching treatment have shown that in patients receiving combined treatment (operation + radiation therapy + chemotherapy), the frequency of local recurrences ranged from 0.3% to 8%, while after only the operations local recurrence ranged from 10% to 34% [19, 20].

Inflammatory microenvironment is an essential component in most tumors. The potential for metastasizing the tumor depends on complex and dynamic interactions between cancer cells, inflammatory cells, immune cells and stromal elements in tumor tissue from which they occur. Thus, the complex bond between cancer cells, elements of the immune system and inflammatory cells regulates the progression of the tumor and the relapse of the disease [21, 22, 23].

No doubt, the assessment of cell and humoral immunity, as a prognostic factor for recognizing carcinogenesis paths (especially inflammatory and infiltrative forms of malignant neoplasms), is an essential link in the prevention, diagnosis, and treatment of cancer [24, 25].

There are interesting data about the development of recurrence of cancer of the main localizations in the presence of hypercryoglobulinemia at the time of the beginning of a special treatment [26, 27].

There is forming each of the various phenotypic subtypes of tumor associated macrophages (TAM) under the impact of a plurality of specific cytokine actions in the tumor microenvironment. They illustrate the antitumor effect of macrophages for cancer, where the presence of tumor-associated macrophages correlates with longer survival of patients [28].

The presence of chitinase-like proteins in circulating blood is associated with increased aggressiveness of the course of the disease with various infiltrative and inflammatory tumors and a high risk of recurrence of the disease. Here, macrophages are a source of chitinase-like proteins, as well as targets for their regulatory effects. Recent studies have concluded the most important role of the tumor microenvironment in cancer progression and metastasis – demonstrated that the tumor microenvironment is rich in pro-inflammatory cytokines, chemokines, and growth factors [29].

It is important to provide modern methodological approaches in the diagnosis and early detection of malignant neoplasms, in order to predict the course of the disease and ways of influencing the oncological process within the tumor environment, considering changes in tumor-associated immunocompetent cells, and not only localization, morphological structure, molecular-biological characteristics of the tumor [24].

Naturally, the intensive study of the connection of inflammatory markers in the peripheral blood and the forecast of the flow and treatment of malignant tumors of the main localizations is critical to the provision of current information to clinicians [30].

Considering the systemic approach to the control of the minimum residual phenomena of cancer, it is possible to identify new opportunities to reduce the risk of relapse after the combined treatment of cancer of various localization at an early stage [15].

Despite the radical operation, cancer is often developing again at the cite of operational intervention with all its inherent clinical manifestations. This shows that cancer cells have a high potential of aggressiveness from their primary «organ focus». The potential for relapse of cancer cells keeps depending on cancer microenvironment. The aggravation launched by cancer can be blocked by reducing the inflammatory environment and, as a result, reducing the likelihood of a relapse of the disease. Despite the various work showing the close relationship between cancer of various localities and its microenvironment, it is unpleasant to recognize that the percentage of cancer relapses of various localizations remains fairly high, through the starting mechanisms, the status of which must be generalized according to the relationships with the cancer relapse.

According to various authors, local relapses (LR) for one year after the start of special treatment are recorded in 2.1-10.9% of patients [31, 32, 33].

In this article, we combined the results of our observations, which indicate the relationship between the primary inflammation and the cancer relapse after combined treatment. We tried to focus on specific, and so far, few of the inflammation indicators and predictors of cancer relapses and their use in relation to each other, with main types of cancer and their clinical significance.

Breast cancer

Breast cancer is one of the most malignant tumors; the most recent studies indicate a close relationship between inflammation and progression of malignant tumors. Inflammation is the principal component in the tumor microenvironment, and changing the status of pro-inflammatory components can block anti-cancer immunity. Peripheral blood indicators at the time of the formulation of the primary diagnosis of cancer, as well as in the early postoperative period, may reflect the condition of the local and general inflammatory response of the body. Evaluation of such peripheral blood parameters as the level of cryoglobulins, the number of lymphocytes and monocytes, is proposed as predictive factors for many malignant tumors [34].

Molecular mechanisms associated with inflammation are considered an important component on the development of breast cancer, which is the leading cause of death among women. Programmable cytokines change the biology of cell tumors and contribute to the promotion of cancer and metastasis, activating the stromal cells in the tumor microenvironment, including tumor-related, hypercryoglobulinemia, and especially, in the presence of such aggressive factors, as the mutation of HER-2/neu gene with breast cancer [35].

However, biological processes that cause relapse or maintain residual disease during treatment can differ completely from those that contribute to the primary tumor formation. Analysis of the comparison of molecular characteristics and the location of primary and recurrent tumors detect a degree to which inflammation contributes to the formation of the primary tumor, recurrence of diseases, the development of micrometastases, or the appearance of completely new malignant neoplasms. Intratumoral angiogenesis is associated with inflammation, immune reactions, and metastatic recurrence in breast cancer. Although the direct correlation between inflammation in the primary tumor and cancer recurrence was not detected, there may be a relationship through angiogenesis and have an important role in the relapse of the tumor [36].

Esophageal carcinoma

Although esophageal cancer is less common than other cancers, a wide range of lesions of other areas related to the neck, breast, and belly [37] characterizes it. The principles of surgical treatment include a decrease in surgical injury, contributing to the restoration of patients, and improving treatment safety based on the premise of complete resection of the tumor and adequate lymph dissection [38]. Given that patients with postoperative recurrent or metastasis lose the possibility for surgical treatment, conservative methods, such as chemotherapy, radiation therapy, and biotherapy, can be the most effective approach in such cases [39]. Studies show that about 40% of patients with esophagus cancer, who are subject to surgical treatment, have early postoperative recurrences for 1 year, and there are still no standard treatment regimens for the postoperative recurrence of esophagus cancer. With recent changes in the lifetime of people, the incidence of esophageal cancer has shown a clear tendency to increase in young people. Therapy cells inhibit immunity directly, suppressing the initialization of the tumor-overwhelming immune response or indirectly stimulating the activation of regulatory immune cells, such as M2-tumor-associated macrophages [40].

Stomach cancer

Stomach cancer is the fifth most common cancer and the third leading cause of mortality in the world [41]. Some immunity and inflammation agents based on prognostic estimates, such as hyperglobulinemia, have been developed as predictors of survival and relapse in various types of cancer, including stomach cancer. Currently, the operation is the treatment of choice for early stomach cancer. Even after therapeutic resection, relapse or metastasis occurs in approximately 35-70% of patients for 5 years [42, 43]. Over the past few decades, they have tested various adjuvant chemotherapy schemes, hoping to monitor postoperative recurrences. Patients with advanced stomach cancer benefit from fluoropirymidin chemotherapy, while those with locally expanded stomach cancer could achieve an improved overall survival when introducing a monosheme Capecitabine or Platinum. Moreover, patients whose tumors relapsed may have the best forecast when chemotherapy is combined with targeted therapy. However, approximately 50% of all stomach cancer does not react to treatment, and only a few patients achieve a stable state of diseases or partial response to treatment [44].

Colorectal cancer

Although radical mesorectal resection and neoadjuvant therapy improved the prediction of patients with rectal cancer, locally recurrent rectal cancer after complete resection still occurs in 5-10% of patients [45, 46]. The operation remains the only option to improve the control of symptoms, quality of life, and long-term survival among those who have no locally recurrent rectal cancer. Resection is an important prognostic factor for improving long-term survival in locally recurrent rectal cancer [47, 48]. However, given that radical surgery is very invasive, complications occur with a high level [49]. Previous studies have demonstrated that inflammation is associated with malignant cell proliferation and survival [50, 51].

The purpose of the study is to study the impact of certain elements of the inflammatory microenvironment of the tumor on the development of cancer

relapse of main localizations with the amplification of ERBB2 after combined treatment.

Materials and methods. The material of the clinical records was 80 patients, who were treated for the period from 2016 to 2021 in National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine. They were 42-78 (average 60) years old, ECOG 0-2, female. All patients histologically proved adenocarcinoma GIII-GIV.

1st block: with a confirmed mutation of HER-2/neu gene (amplification ERBB2 (3+)), which, naturally, is a confirmation of the pronounced aggressiveness of the malignancy of the cancer process: a) inflammatory breast cancer (primary-edema form) – 10 people; b) diffuse-infiltrative stomach cancer – 10 people; c) diffuse-infiltrative esophagus cancer – 10 people; d) diffuse-infiltrative colorectal cancer – 10 people, who have been revealed during one year a relapse of the disease after a combined treatment (operation with a neoadjuvant course of chemotherapy).

2nd block: without a confirmed mutation of HER-2/neu gene: a) inflammatory breast cancer (primary edema form) – 10 people; b) a diffuse-infiltrative stomach cancer – 10 people; c) diffuse-infiltrative esophageal cancer – 10 people; d) diffuse-infiltrative colorectal cancer – 10 people who during one year were not revealed by a relapse of the disease after the combined treatment (operation with a neoadjuvant chemotherapy rate).

Everyone was studied for the level of chitinase-like proteins, cryoglobulins, tumor-associated macrophages in the preoperative (with the first identified disease for the first time, prior to the beginning of the neoadjuvant chemotherapy) and in the postoperative period.

We carried the identification of ERBB2 amplification out using hybridization fluorescence (FISH) and immunohistochemical (IHC). We performed the further characteristic of the amplification of DNA using digital drip PCR (DDPCR) and a low coating of a whole-genome (LCWGS).

Determining the level of cryoglobulins serum, i.e. immunoglobulins that are inversely repulsed at temperatures below 370 °C. The selection of cryoglobulins from serum was produced according to the technique of A.E. Kalovidoris. The concentration of cryoglobulins was estimated spectrophotometrically on the SF-46 apparat in the dynamics on the 3rd, 5th, 7th days.

All enrolled patients signed patient informed consent. The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association, the Statute of the Ukrainian Bioethics Association, the standard provisions on ethics of the Ministry of Health of Ukraine No. 66 dated February 13, 2006. All patients signed an informed consent to participate in the study and all measures to ensure anonymity of patients were taken.

Research results. Terms of observation of patients were in the range from 4 days to 60 months, the median observation was 36 months (**Fig. 1**).

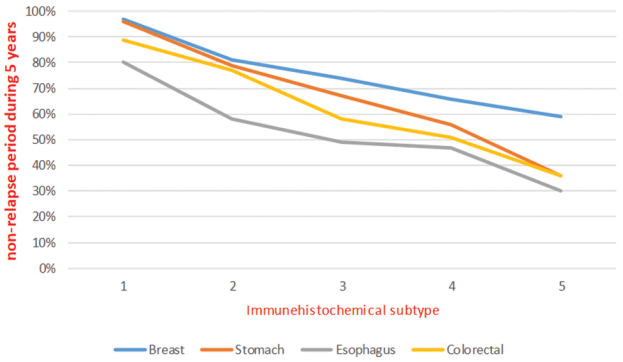


Figure 1. A non-relapse period in patients in the 2nd block for 5 years

According to the level of tumor invasion, patients with invasion of tumor T3 – 34 people prevailed in the entire examination of the group (41.1%). According to the morphological studies, patients of the 1st block with metastases in lymph nodes were absent in 37 patients (92.5%), and in patients of the 2nd block the metastases regional lymph nodes were diagnosed in 35 patients (87.5%) (**Table 1**).

Table 1 – Distribution of patients depending on the stage

Stage	1st block n (%)	2nd block n (%)	P
I (T1N0M0)	2 (5.1±0.3%)	14 (33.1±2.2%)	P<0.05
II A (T1N1M0, T2N0M0)	13 (32.5±4.1%)	7 (28.4±2.3%)	P<0.05
II B (T2N1M0, T3N0M0)	7 (28.4±3.7%)	11 (27.8±1.8%)	P<0.05
III A (T2N2M0)	17 (41.1±2.4%)	17 (41±0.9%)	P<0.05
III B (T4N0M0, T4N1M0)	1 (2.5±0.07%)	1 (2.5±0.6%)	P<0.05
Total	40 (100.00)	40 (100.00)	

In patients with infiltrative breast cancer, diffuse-infiltrative stomach cancer, diffuse-infiltrative esophagus cancer, and diffuse-infiltrative colorectal cancer there was a tendency to an increase in the expression of YKL-39 with the ERBB2 amplification during inflammatory tumor infiltration in the stroma. High expression of Stabilin-1 (2.1±0.70, n = 22) was found compared to patient tumors that did not reveal the amplification of ERBB2 (1.46±0.67, n = 13, p = 0.015) (**Table 2**).

In most patients with amplification ERBB2, the cryoglobulin content was average (298.6±2.5 mg / l; 1.3±0.08%) – 20 (50%), which corresponds to cryoglobulinemia type II; with conditioned cryoglobu-

Table 2 – Average expression score of CD68, Stabilin-1, YKL-39, SI-CLP in tumor tissue culture in blocks with amplification ERBb2 and its absence

Investigated indicators	Average expression score M±SD (N) in a group with amplification erBb2 (3+) (40 patients)	Average expression score M±SD (N) in a group without amplification erBb2 (40 patients)
CD68	2.96±0.81 (N=11) ^	2.26±0.82 (N=12) ^
YKL-39	2.35±0.99 (N=7) ^	2.24±0.72 (N=9) ^
SI-CLP	2.63±1.24 (N=2) *	2.23±0.77 (N=6)
Stabilin-1	2.94±1.01 (N=22)	2.0±0.79 (N=13) *

Notes: reliable differences from the indicator: * – healthy tissue; ^ – tissue of the peritumoral zone (p <0.05).

linemia (79.4±1.01 mg/l) in 10 (25%); high content (477.3±48 mg/l; 3.4±0.2%) was recorded in 10 (25%), which indicates the type III of cryoglobulinemia [the hazard ratio (HR) = 0.71, 95%, confidence interval (CI): 0.22-0.83, p = 0.005] (**Fig. 2**).

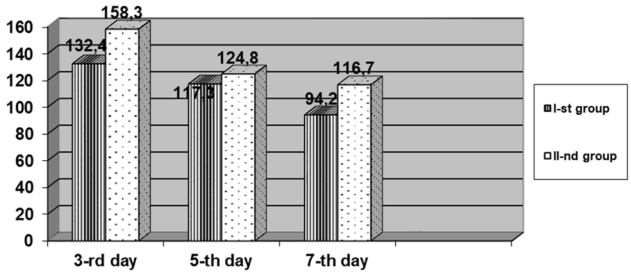


Figure 2. Dynamics of immunoglobulin content in cryoprecipitates of patients with ERBB2 amplification (3+) and its absence

These clinical indicators are reliable forecast markers to determine the development of relapses after the combined treatment after the processing of the results got in inflammatory breast cancer, diffuse-infiltrative stomach cancer, diffuse-infiltrative esophagus cancer, and diffuse-infiltrative colorectal cancer.

Discussion. The fact of the presence of chitinase-like proteins and increasing the index of their proliferation during cancer with amplification of ERBB2 as a marker indicates the aggressiveness of the process, suggested by Larionova [52]. In patients with breast, stomach, esophageal and colorectal cancer, increased amount of TAMs is a clear indicator for rapid tumor growth, aggressive metastatic process, and limited efficiency of therapy. In stomach and breast cancer, the major parameter associated with prognosis was not the total amount of CD68+ macrophages, but M1/M2 index. The prevalence of M1 macrophages was favorable for the patients, indicating that in colorectal tumor M1 TAMs have the ability to limit tumor progression.

However, in the future, and we are already carrying out such work, it may turn out that the presence and saturation of the tumor, microoperated tumor proteins will be a factor of higher sensitivity to special treatment with selected localizations. In addition, the expression of YKL-39 has negatively correlated with the number of lymph nodes with metastases (R = -0.89). Therefore, Kzhyshkowska [53] suggests, TAMs may contribute to resistance to therapy and facilitate tumor progression via macrophage-induced suppression of T-cell immunity, maintenance of tumor cell survival, and stimulation of tumor revascularization. Chemotherapeutic agents can edit macrophages in tumor-protective or antitumor directions, where three major mechanisms must be considered: changes in the macrophage phenotype; induced recruitment of monocytes or macrophages to the tumor site. Most likely, more pronounced activities in the hollow organ depend on the constant mechanical load, including enzymatic in the process of digestion.

Conclusion

1. In patients with the presence of ERBB2 amplification in inflammatory tumor infiltrate, the higher expression of the chitinase-like YKL-39 and M2 of the marker Stabilin-1 was revealed, compared with patient tumors without amplifying ERBB2.
2. Amplification of ERBB2 and macrophages surroundings Marker CD68, M2 subpopulation RS1 (Stabilin-1), chitinase-like YKL-39 proteins, SI-CLP are independent predictors of the detection of aggressiveness and develop recurrences in subgroups of patients with inflammatory breast cancer, diffuse stomach and diffuse cancer esophagus and have a bad forecast.
3. It is shown that patients with cryoglobulinemia with inflammatory breast cancer lead to secondary immunodeficiency. This is determined by anomalies in the cell and humoral immune system, and as a result of the development of postoperative inflammatory complications and relapses.
4. Any non-permitted chronic inflammation leads to cancer or cancer in the development of relapse and metastasis.

Perspectives of further research. The literature data on the prognostic factors of the cancer relapse process is quite contradictory. Therefore, it is advisable to estimate the factors of the prediction of relapse in the monocenter exam, for a relatively short time, when surgery and combined treatment regimen have not changed significantly. The data got on the factor of the forecast will improve the results of the treatment of cancerous diseases of selected localizations,

reduce the frequency of relapses and optimize the observation of patients after radical treatment.

Further, broadcast studies that bind laboratory data and clinical practice will help clarify the association between the cancer relapse and inflammation, as well as to create a more effective postoperative treatment under the aim of reducing the percentage of relapses.

Acknowledgements. I am grateful to all of those with whom I have had the pleasure to work during this research. Each of the members of our team has provided me extensive personal and professional guidance and taught me a great deal about both scientific research and life in general. I would especially like to thank Professor I. Yu. Bagmut, the Head of my research. As my teacher and mentor, he has taught me more than I could ever give him credit for here. He has shown me, by his example, what a good scientist (and person) should be. Nobody has been more important to me in the pursuit of this project than the members of my family. I would like to thank my parents, whose love and guidance are with me in whatever I pursue. They are the ultimate role models. Most importantly, I wish to thank my loving and supportive wife, Olga, and my relatives, Vladislav and Olesya, who provide unending inspiration.

Competing interest. The authors declare that they have no competing interests.

Financial competing interests. In the past five years we have not received reimbursements, fees, funding, or salary from an organization that may in any way gain or lose financially from the publication of this manuscript, either now or in the future. We did not hold any stocks or shares in an organization that may in any way gain or lose financially from the publication of this manuscript. We did not hold applying for any patents relating to the content of the manuscript. We did not receive reimbursements, fees, funding, or salary from an organization that holds or has applied for patents relating to the content of the manuscript.

Non-financial competing interests. There are no non-financial competing interests (political, personal, religious, ideological, academic, intellectual, commercial or any other) to declare in relation to this manuscript.

References

1. American Cancer Society. Cancer Treatment & SurvivorshipFacts & *Figures 2019-2021.* Atlanta: American Cancer Society; 2021. Available from: https://www.cancer.org›cancer-facts-and-statistics
2. Bednarz-Misa I, Fortuna P, Diakowska D, Jamrozik N, Krzystek-Korpacka M. Distinct Local and Systemic Molecular Signatures in the Esophageal and Gastric Cancers: Possible Therapy Targets and Biomarkers for Gastric Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 4509. PMID: 32630408. PCMID: PMC7349922. doi: 10.3390/ijms21124509
3. Brown JM, Wilson WR. Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4: 437-447. PMID: 15170446. doi: 10.1038/nrc1367
4. Bhangu A, Ali SM, Darzi A, Brown G, Tekkis P. Meta-analysis of survival based on resection margin status following surgery for recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2012; 14: 1457-1466. PMID: 22356246. doi: 10.1111/j.1463-1318.2012.03005.x
5. Chen L, Shi Y, Zhu X, Guo W, Zhang M, Che Y, et al. IL 10 secreted by cancer associated macrophages regulates proliferation and invasion in gastric cancer cells via c Met/STAT3 signaling. *Oncol Rep*. 2019 Aug; 42(2): 595-604. PMID: 31233202. PCMID: PMC6610037. doi: 10.3892/or.2019.7206
6. Cole SW. Chronic inflammation and breast cancer relapse. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 3418-3419. PMID: 19470918. PCMID: PMC4828958. doi: 10.1200/JCO.2009.21.9782
7. Sun Y. Tumor microenvironment and cancer therapy resistance. *Cancer Lett*. 2016; 3(8): 205-215. PMID: 26272180. doi: 10.1016/j.canlet.2015.07.044
8. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002; 420: 860-867. PMID: 12490959. PCMID: PMC2803035. doi: 10.1038/nature01322
9. Cunningham D, Okines AF, Ashley S. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2010; 362: 858-859. PMID: 20200397. doi: 10.1056/NEJMc0911925
10. Li J, Xie Y, Wang X, Li F, Li S, Li M, et al. Prognostic impact of tumor-associated macrophage infiltration in esophageal cancer: a meta-analysis. *Future Oncol*. 2019; 15: 2303-17. PMID: 31237146. doi: 10.2217/fon-2018-0669
11. Wang H, Shao Q, Sun J, et al. Interactions between colon cancer cells and tumor-infiltrated macrophages depending on cancer cell-derived colony stimulating factor 1. *Oncoimmunology.* 2016; 5(4): e1122157. PMID: 27141406. PCMID: PMC4839327. doi: 10.1080/2162402X.2015.1122157
12. Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C, Hatem C, Dancourt V, Faivre J. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. *British J Surg*. 2006; 9(93): 1115-1122. PMID: 16804870. doi: 10.1002/bjs.5349
13. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008; 454: 436-444. PMID: 18650914. doi: 10.1038/nature07205

14. Mantovani A, Marchesi F, Porta C, Sica A, Allavena P. Inflammation and cancer: Breast cancer as a prototype. *Breast.* 2007; 16: S27-S33. PMID: 17764938. doi: 10.1016/j.breast.2007.07.013
15. Abbas Z, Rehman S. An Overview of Cancer Treatment Modalities. In: Shahzad HN, Ed. *Neoplasm*. IntechOpen; 2018. doi: 10.5772/intechopen.76558. Available from: https://www.intechopen.com/books/neoplasm/an-overview-of-cancer-treatment-modalities
16. McKinley ET, Sui Y, Al-Kofahi Y, Millis BA, Tyska MJ, Roland JT, et al. Optimized multiplex immunofluorescence single-cell analysis reveals tuft cell heterogeneity. *JCI Insight*. 2017 Jun 2; 2(11): e93487. PMID: 28570279. PCMID: PMC5453701. doi: 10.1172/jci.insight.93487
17. McIntosh A, Freedman G, Eisenberg D, Anderson P. Relapse rates and analysis of close or positive margins in patients treated without re-excision before radiation for breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 2007; 30: 146-151. PMID: 17414463. doi: 10.1097/01.coc.0000251357.45879.7f
18. Rodríguez-Camacho E, Pita-Fernández S, Pértega-Díaz S, López-Calviño B, Seoane-Pillado T. Characteristics and pattern of recurrence after curative surgery in oesophageal cancer. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015 Sep; 107(9): 539-46. PMID: 26334460. doi: 10.17235/reed.2015.3748/2015
19. Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, Takiguchi S, Nakajima K, Fujiwara Y. Survival factors in patients with recurrence after curative resection of esophageal carcinomas. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18: 3353-61. PMID: 21537861. doi: 10.1245/s10434-011-1747-7
20. Maoz M, Devir M, Inbar M, Inbar-Daniel Z, Sherill-Rofe D, Bloch I, et al. Clinical Implications of Sub-grouping HER2 Positive Tumors by Amplicon Structure and Co-amplified Genes. *Sci Rep*. 2019 Dec 11; 9(1): 18795. PMID: 32109238. PCMID: PMC7046641. doi: 10.1038/s41598-020-60492-7
21. Hao NB, Lü MH, Fan YH, Cao YL, Zhang ZR, Yang SM. Macrophages in Tumor Microenvironments and the Progression of Tumors. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012: 948098. PMID: 22778768. PCMID: PMC3385963. doi: 10.1155/2012/948098
22. Oppenheim J, Fujiwara H. The role of cytokines in cancer *Cytokine Growth Factor Rev*. 1996; 7(3): 279-288. PMID: 8971483. doi: 10.1016/s1359-6101(96)00025-1
23. Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, Aune D, Evangelou E, Berlanga-Taylor AJ. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Med*. 2020; 18: 360. PMID: 33213430. PCMID: PMC7678319. doi: 10.1186/s12916-020-01817-1
24. Candido J, Hagemann T. Cancer-related inflammation. *J Clin Immunol*. 2013 Jan; 33 Suppl 1: S79-84. PMID: 23225204. doi: 10.1007/s10875-012-9847-0
25. Méndez-García L , Nava-Castro K , Ochoa-Mercado T, Palacios-Arreola M, Ruiz-Manzano R, Segovia-Mendoza M, et al. Metastasis: Are Cytokines Important Players During Its Development and Progression? J Interferon Cytokine Res. 2019 Jan; 39(1): 39-55. PMID: 30321090. doi: 10.1089/jir.2018.0024
26. Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Fervenza FC, Cacoub P, et al. Cryoglobulinaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4(1): 11. PMID: 30072738. doi: 10.1038/s41572-018-0009-4
27. Weiguo H. The Role of the Tumor Microenvironment in Waldenström Macroglobulinemia. Doctoral Dissertations. 2019. Fvailable from: https://scholars.unh.edu/dissertation/2447
28. Vrána D, Matzenauer M, Neoral Č, Aujeský R, Vrba R, Melichar B, et al. From Tumor Immunology to Immunotherapy in Gastric and esophagus Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019; 20: 13. PMID: 30577521. PCMID: PMC6337592. doi: 10.3390/ijms20010013
29. Qu X, Tang Y, Hua S. Immunological Approaches Towards Cancer and Inflammation: A Cross Talk. *Front Immunol*. 2018 Mar 20; 9: 563. PMID: 29662489. PCMID: PMC5890100. doi: 10.3389/fimmu.2018.00563
30. Van Maaren MC, Strobbe LJA, Smidt ML, Moossdorff M, Poortmans PMP, Siesling S. Ten-year conditional recurrence risks and overall and relative survival for breast cancer patients in the Netherlands: taking account of event-free years. *Eur J Cancer*. 2018; 102: 82-94. PMID: 30144661. doi: 10.1016/j.ejca.2018.07.124
31. Land WG. The Role of Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) in Human Diseases: Part II: DAMPs as diagnostics, prognostics and therapeutics in clinical medicine. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2015; 15: e157-e170.
32. Oshi M, Newman S, Tokumaru Y, Yan L, Matsuyama R, Endo I, et al. Intra-Tumoral Angiogenesis Is Associated with Inflammation, Immune Reaction and Metastatic Relapse in Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 6708. PMID: 32933189. PCMID: PMC7555442. doi: 10.3390/ijms21186708
33. Voss RK, Lin JC, Roper MT, Al-Temimi MH, Ruan JH, Tseng WH, et al. Adjuvant Chemotherapy Does Not Improve Recurrence-Free Survival in Patients With Stage 2 or Stage 3 Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Total Mesorectal Excision. *Dis Colon Rectum*. 2020 Apr; 63(4): 427-440. PMID: 31996583. doi: 10.1097/DCR.0000000000001558
34. Reuben J, Bang-Ning L. Immunology of Inflammatory Breast Cancer. Research Gate. In: *Inflammatory Breast Cancer*. 2012 Mar. p.207-224. doi: 10.1007/978-94-007-3907-9_17

35. Pellegrino B, Hlavata Z, Migali C, De Silva P, Aiello M, Willard-Gallo K, et al. Luminal Breast Cancer: Risk of Recurrence and Tumor-Associated Immune Suppression. *Mol Diagn Ther.* 2021 Jul; 25(4) :409-424. PMID: 33974235. PCMID: PMC8249273. doi: 10.1007/s40291-021-00525-7
36. Sulciner ML, Serhan CN, Gilligan MM, Mudge DK, Chang J, Gartung A, et al. Resolvins suppress tumor growth and enhance cancer therapy. *J Exp Med*. 2018; 215: 115-140. PMID: 29191914. PCMID: PMC5748851. doi: 10.1084/jem.20170681
37. Tomulescu V, Stanescu C, Blajut C, Barbulescu L, Droc G, Herlea V, et al. Robotic Approach in Benign and Malignant Esophageal Tumors; A Preliminary Seven Case Series. *Chirurgia*. 2018; 113: 202-209. PMID: 29733012. doi: 10.21614/chirurgia.113.2.202
38. Ferri LE, Law S, Wong KH, Kwok KF, Wong J. The influence of technical complications on postoperative outcome and survival after esophagectomy. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13: 557-564. PMID: 16485146. doi: 10.1245/ASO.2006.04.040
39. Esmatabadi MJ, Bakhshinejad B, Motlagh FM, Babashah S, Sadeghizadeh M. Therapeutic resistance and cancer relapse mechanisms: Unfolding the story of tumour coming back. *J Biosci*. 2016; 41: 497-506. PMID: 27581940. doi: 10.1007/s12038-016-9624-y
40. Yagi T, Baba Y, Okadome K, Kiyozumi Y, Hiyoshi Y, Ishimoto T, et al. Tumour-associated macrophages are associated with poor prognosis and programmed death ligand 1 expression in esophageal cancer. *Eur J Cancer*. 2019; 111: 38-49. PMID: 30822683. doi: 10.1016/j.ejca.2019.01.018
41. Miyamoto R, Inagawa S, Sano N, Tadano S, Adachi S, Yamamoto M. The hypercryoglobulinemia predicts short-term and long-term outcomes in gastric cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2018; 44: 607-612. PMID: 29478743. doi: 10.1016/j.ejso.2018.02.003
42. Huang, L, Liu, S, Lei, Y, Wang, K, Xu, M, Chen, Y, et al. Systemic immune-inflammation index, thymidine phosphorylase and survival of localized gastric cancer patients after curative resection. *Oncotarget.* 2016; 7: 44185-44193. PMID: 27283904. PCMID: PMC5190088. doi: 10.18632/oncotarget.9923
43. Kim TS, da Silva E, Coit DG, Tang LH. Intratumoral Immune Response to Gastric Cancer Varies by Molecular and Histologic Subtype. *Am J Surg Pathol*. 2019 Jun 4; 3(6): 871-860. PMID: 30969179. PCMID: PMC6867704. doi: 10.1097/PAS.0000000000001253
44. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 1389-1396. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70473-5
45. Ishiguro S, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Kusters M, Moriya Y. Pelvic exenteration for clinical T4 rectal cancer: Oncologic outcome in 93 patients at a single institution over a 30-year period. *Surgery.* 2009; 145: 189-195. PMID: 19167974. doi: 10.1016/j.surg.2008.09.014
46. Housman G, Byler S, Heerboth S, Lapinska K, Longacre M, Snyder N, et al. Drug resistance in cancer: An overview. *Cancers*. 2014; 6: 1769-1792. PMID: 25198391. PCMID: PMC4190567. doi: 10.3390/cancers6031769
47. Heald RJ, Ryall RD. Relapse and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet.* 1986; 1: 1479-1482. doi: 10.1016/S0140-6736(86)91510-2
48. Tuomisto AE, Mäkinen MJ, Väyrynen JP. Systemic inflammation in colorectal cancer: Underlying factors, effects, and prognostic significance. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(31): 4383-4404. PMID: 31496619. PCMID: PMC6710177. doi: 10.3748/wjg.v25.i31.4383
49. Varkaris A, Katsiampoura A, Davis JS, Shah N, Lam M, Frias RL, et al. Circulating inflammation signature predicts overall survival and relapse-free survival in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2019; 120: 340-345. PMID: 30636774. PCMID: PMC6353894. doi: 10.1038/s41416-018-0360-y
50. Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S. Total pelvic exenteration with distal sacrectomy for fixed recurrent rectal cancer in the pelvis. *Dis. Colon Rectum*. 2004; 47: 2047-2053. PMID: 15657653. doi: 10.1007/s10350-004-0714-9
51. Mirnezami, A, Mirnezami, R, Chandrakumaran, K, Sasapu, K, Sagar, P, Finan, P. Increased local relapse and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: Systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2011; 253: 890-899. PMID: 21394013. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182128929
52. Larionova I, Tuguzbaeva G, Ponomaryova A, Stakheyeva M, Cherdyntseva N. Tumor-Associated Macrophages in Human Breast, Colorectal, Lung, Ovarian and Prostate. *Cancers Frontiers Oncology*. 2020; 10: 2232. PMID: 33194645. PCMID: PMC7642726. doi: 10.3389/fonc.2020.566511
53. Kzhyshkowska J, Larionova I, Liu T. YKL-39 as a Potential New Target for Anti-Angiogenic Therapy in Cancer. *Front Immunol*. 2020; 10: 2930. PMID: 32038607. PCMID: PMC6988383. doi: 10.3389/fimmu.2019.02930

УДК 616.3-006.6 (612.826.33.015.22 + 577.112.853 + 546)

ВПЛИВ ЗАПАЛЬНОГО МІКРООТОЧЕННЯ НА РОЗВИТОК РЕЦИДИВУ РАКУ ПІСЛЯ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ

Мовчан О. В., Багмут І. Ю.

Резюме. *Мета роботи* - вивчення впливу певних елементів запального мікрооточення пухлини в розвитку рецидиву раку основних локалізацій з ампліфікацією ERBB2 після комбінованого лікування.

Матеріали і методи. В дослідженні прийняли участь 80 пацієнтів, які проходили лікування з 2016 року по 2021 рік у Національному Інституті Раку, Київ, Україна. Вік 42-78 (в середньому 60) років, ECOG 0-2, всі жінки. У всіх пацієнток гістологічно доведена аденокарцинома GIII-GIV. У всіх був вивчений рівень хітіназоподібних білків, кріоглобулінів, пухлинно-асоційованих макрофагів в передопераційний (вперше виявленим захворюванням, до початку хіміотерапії) і післяопераційний період.

1-й блок: з підтвердженою мутацією гена Her-2/Neu (ампліфікацією ERBB2 (3+)): а) запальний рак молочної залози (первинно-набрякова форма) - 10 осіб, б) дифузно-інфільтративний рак шлунка - 10 осіб; в) дифузно-інфільтративний рак стравоходу - 10 осіб; г) дифузно-інфільтративний колоректальний рак - 10 осіб. *2-й блок*: без підтвердженої мутації гена Her-2/Neu а) запальний рак молочної залози (первинно-набрякова форма) - 10 осіб, б) дифузно-інфільтративний рак шлунка - 10 осіб і в) дифузно-інфільтративний рак стравоходу - 10 людина і г) дифузно інфільтративний колоректальний рак - 10 осіб.

Результати – у пацієнтів з інфільтративним раком молочної залози, дифузно-інфільтративним раком шлунка і стравоходу, і дифузно-інфільтративним колоректальним раком була тенденція до збільшення експресії YKL-39 з ампліфікацією ERBB2 під час запальної інфільтрації пухлинної строми. Висока експресія Стабіліна-1 (2,1±0,70, N = 22) була виявлена в порівнянні з пухлинами пацієнтів, у яких не виявили ампліфікації ERBB2 (1,46±0,67, N = 13, p = 0,015). У більшості пацієнтів з ампліфікацією ERBB2 вміст кріоглобулінів був середнім (298,6±2,5 мг/л; 1,3±0,08%) - 20 (50%), що відповідає кріоглобулінемії типу II; з незначною кріоглобулінемією (79,4±1,01 мг/л) у 10 (25%); Високий вміст (477,3±48 мг/л; 3,4±0,2%) було виявлено у 10 (25%), що вказує на тип III кріоглобулінемії (HR) = 0,71, 95%, (CI) : 0,22-0,83, p = 0,005]

Висновки - ампліфікація ERBB2 та насиченість макрофагами CD68, M2 підпопуляції RS1 (Стабіліну-1), хітіназоподібними білками YKL-39 і Si-CLP пухлини, визначені як незалежні фактори розвитку рецидивів у хворих із запальним раком молочної залози, дифузним раком шлунка і стравоходу, дифузного колоректального раку пов'язані з несприятливим прогнозом. Це дослідження показує важливу роль кількісних значень, пов'язаних з пухлинним фенотипом і макрофагами в процесі рецидивування пухлини, в залежності від наявності або відсутності ампліфікації ERBB2. У пацієнтів з присутністю кріоглобулінемії із запальним раком розвивається вторинний імунодефіцит. Це визначається аномаліями в клітинній та гуморальній імунній системі, а також веде до розвитку післяопераційних запальних ускладнень і рецидивів.

Ключевые слова: рак, молочна залоза, шлунок, стравохід, колоректальний рак, рецидив.

УДК 616.3-006.6 (612.826.33.015.22 + 577.112.853 + 546)

ВЛИЯНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ НА РАЗВИТИЕ РЕЦИДИВА РАКА ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Мовчан А. В., Багмут И. Ю.

Резюме. *Цель работы* – изучение влияния определенных элементов воспалительного микроокружения опухоли в развитии рецидива рака основных локализаций с амплификацией ERBB2 после комбинированного лечения.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 80 пациентов, которые проходили лечение с 2016 года по 2021 год в Национальном Институте Рака, Киев, Украина. Возраст 42-78 (в среднем 60) лет, ECOG 0-2, все женщины. У всех пациентов гистологически доказаная аденокарцинома GIII-GIV. У всех был изучен уровень хитиназоподобных белков, криоглобулинов, опухоль- ассоциированных макрофагов в предоперационном (впервые выявленным заболеванием, до начала химиотерапии) и в послеоперационный периоде.

1-й блок: с подтвержденной мутацией гена Her-2/Neu (амплификацией ERBB2 (3+)): а) воспалительный рак молочной железы (первично-отечная форма) - 10 человек, б) диффузно-инфильтративный рак желудка - 10 человек ; в) диффузно-инфильтративный рак пищевода - 10 человек; г) диффузно-инфильтративный колоректальный рак - 10 человек. *2-й блок*: без подтвержденной мутации гена Her-2/Neu а) воспалительный рак молочной железы (первично-отечная форма) - 10 человек, б) диффузно-инфильтративный рак желудка - 10 человек и в) диффузно-инфильтративный рак пищевода - 10 человек и г) диффузно- инфильтративный колоректальный рак - 10 человек.

Результаты - пациенты с инфильтративным раком молочной железы, диффузно-инфильтративным раком желудка и пищевода и диффузно-инфильтративным колоректальным раком была тенденция к увеличению экспрессии YKL-39 с амплификацией ERBB2 во время воспалительной инфильтрации опухолевой стромы. Высокая экспрессия Стабилина-1 (2,1±0,70, N = 22) была обнаружена в сравнению с опухолями пациентов, у которых не выявили амплификации ERBB2 (1,46±0,67, N = 13, p = 0,015). У большинства пациентов с амплификацией ERBB2 содержание криоглобулинов было среднее (298,6±2,5 мг/л; 1,3±0,08%) - 20 (50%), что соответствует криоглобулинемии типа II; с незначительной криоглобулинемией (79,4±1,01 мг/л) у 10 (25%); Высокое содержание (477,3±48 мг/л; 3,4±0,2%) было выявлен у 10 (25%), что указывает на тип III криоглобулинемии (HR) = 0,71, 95%, (CI): 0,22-0,83, p = 0,005]

Выводы - амплификация ERBB2 и насыщенность макрофагами CD68, M2 подпопуляции RS1 (Стабилина-1), хитиназоподобными белками YKL-39 и Si-CLP опухоли, определены как независимые факторы развития рецидивов у больных с воспалительным раком молочной железы, диффузным раком желудка и диффузного пищевода, диффузного колоректального рака и связаны с неблагоприятным прогнозом. Это исследование показывает важную роль количественных значений, связанных с опухолевым фенотипом и макрофагами в прогрессе рецидивирования опухоли, в зависимости от наличия или отсутствия амплификации ERBB2. У пациентов с присутствием криоглобулинемии с воспалительным раком развивается вторичный иммунодефицит. Это определяется аномалиями в клеточной и гуморальной иммунной системе, а также из-за развития послеоперационных воспалительных осложнений и рецидивов.

Ключевые слова: рак, грудная железа, желудок, пищевод, колоректальный рак, рецидив.

ORCID and contributionship:
Oleksii V. Movchan: 0000-0002-2874-8841[A,B,C,D,E,F]
Irina Yu. Bagmut, 0000-0002-7543-9750[A,B,C,D,E,F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Oleksii V. Movchan
National Cancer Institute, Ukraine
Department of breast cancer and reconstructive surgery
33/43, Lomonosov St., Kyiv 03022, Ukraine
tel: +380502025954, e-mail: aleexeymed@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 реценз4ування

DOI: 10.26693/jmbs06.05.214
УДК 616.155.2: 577.152.3:57.083.34
Мулярчук О. В., Видиборець С. В.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ МОРФОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ І СЕРОТОНІНДЕПОНУВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ У ДОНОРІВ КРОВІ

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

Мета дослідження – провести визначення вмісту загального, тромбоцитарного і вільного серотоніну в плазмі крові первинних і активних донорів крові для подальшого використання досліджених параметрів для оцінки якості концентрату тромбоцитів.

Матеріал і методи. Обстежено 160 донорів крові (118 чоловіків і 42 жінки), серед яких – 110 активних донорів (85 чоловіків і 25 жінок), які брали участь у донаціях крові регулярно, не менше 3 разів на рік і 50 первинних донорів резерву (32 чоловіки і 18 жінок), які брали участь у донаціях крові уперше. Первинні донори резерву склали контрольну групу. Для зручності систематизації і відтворення отриманих результатів наукового пошуку, об'єктивізації при співставленні даних досліджень, усі обстежені активні донори, залежно від тривалості донорського стажу і, відповідно, зростання ймовірності виникнення прихованих порушень метаболізму тромбоцитів, були розділені на три підгрупи: I підгрупа – 51 донор (39 чоловіків та 12 жінок), донорський стаж яких тривав від 2 до 5 років; II підгрупа – 31 донор (24 чоловіків та 7 жінок), тривалість донорського стажу яких становила від 6 до 9 років; III підгрупа – 28 донорів (22 чоловіків та 6 жінок), донорський стаж яких тривав 10 і більше років.

Представлено метод фракційного визначення серотоніну в попередньо висушеній пробі біосубстрату, що здійснювали шляхом екстракційних процедур при оптимальних контрольованих значеннях pH, що були необхідні для виділення серотоніну, утворення флюорофорів відповідно ортофталевому альдегіду і нінгідрину с наступною флуориметричною оцінкою його вмісту на вітчизняному флуориметрі «БИАН».

Результати. Установлено, що рівень вільного серотоніну в тромбоцитах периферичної крові був достовірно вищим у активних донорів, порівняно з контролем. Біохімічні зрушення виявлені на фоні певних морфологічних змін тромбоцитів. У статті обмірковуються можливі патофізіологічні механізми виявлених змін.

Висновки. Активне донорство крові супроводжується достовірними змінами морфологічних параметрів тромбоцитів і вмісту вільного серотоніну в тромбоцитах периферичної крові. Необхідно подальше дослідження тромбоцитарної ланки гемопоезу у активних донорів крові.

Ключові слова: донорство крові, донори, периферична кров, тромбоцити, вільний серотонін.

Зв'язок роботи с науковими програмами, планами, темами. Наукова работа проведена в рамках ініціативно-пошукової НДР кафедри гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика «Вивчення закономірностей формування і удосконалення методів діагностики, лікування хронічних мієлопроліферативних, лімфопроліферативних захворювань і депресій кровотворення, оптимізація їх лікування і трансфузійного забезпечення», № держ. реєстрації 0115U002159.

Вступ. Служба крові і її соціальна складова – донорство – мають бути пріоритетними напрямками державної політики, оскільки їх результати мають стратегічне значення [1]. Головним завданням служби крові є забезпечення високої якості засобів для гемокомпонентної терапії [2]. Якість компонентів крові - це відповідність заданих властивостей і характеристик компонента крові, що надається споживачеві. Суворий порядок дотримання затверджених нормативів і процедур є необхідним на всіх технологічних етапах та служить запорукою якості продуктів служби крові [3-5]. Важливими для забезпечення якості в кінцевому результаті є всі заходи, що плануються і реалізуються, починаючи з планування донорства, і закінчуючи отриманням кінцевих продуктів, умовами їх зберігання [3].

Не зважаючи на збільшення впродовж останнього часу кількості наукових досліджень щодо збереження здоров`я донорів, проблема комплексного вирішення даного питання залишається відкритою. Скорочення донорського контингенту на фоні зростаючої потреби в компонентах і препаратах крові – актуальна проблема сучасної трансфузіології, оскільки кількість донорів у світі щорічно зменшується на 10 – 15% [6, 7].

Серед основних причин зменшення кількості донорів крові вказують економічні та соціальні проблеми, зниження рівня здоров'я у популяції, ріст інфекційних захворювань, незацікавленість роботодавців щодо участі їх співробітників у донорстві на фоні відтоку працівників з державного

сектору у приватні підприємства, слабку пропаганду донорства та нераціональне використання донорського потенціалу країни, зокрема відсутність обов'язкових соціальних та державних програм, що мали б допомагати стимулювати кровотворну функцію і обмін речовин в організмі донорів [6].

Біогенний моноамін 5-гідрокситриптамін (син.: серотонін, тромботонін, ентерамін), є важливим гормональним регулятором гомеостазу. Утворюється серотонін переважно в ентерохромафінних клітинах травного тракту. Частина синтезированого серотоніну надходить в портальну систему, де поглинається тромбоцитами, які його депонують і транспортують [8, 9]. В незначних кількостях серотонін синтезируеться в тканинах центральної нервової системи, циліндричному епітелії прямої кишки, епителії бронхів, парафоликулярних клітинах щитоподібної залози, яєчниках, тканинах паренхіматозних органів [8].

Серотонін, маючи виразну ендокринно-метаболічну активність, суттєво впливає на обмінні процеси всього організму [9, 10, 11]. Показники вмісту біогенних амінів в біологічних субстатах використовують для оцінки функціонального стану організма і тканин. Важливе практичне значення в клінічній гематологічній і трансфузіологічній практиці має визначення вмісту серотоніну в плазмі крові. Серотонін, який окрім гранулоцитів, абсорбується і депонується в щільних гранулах тромбоцитів, при дегрануляції останніх може впливать на перебіг фебрильних реакцій в посттрансфузійному періоді, а також посилювати у реципієнтів клініку бронхоспазму при анафілактичних реакціях. В доступній літературі автори не зустріли робіт, в яких би висвітлювались дані щодо визначення загального, тромбоцитарного і вільного серотоніну в плазмі крові в трансфузіологічній практиці, що і спонукало нас до проведення відповідних досліджень.

Мета дослідження – провести визначення вмісту загального, тромбоцитарного і вільного серотоніну в плазмі крові первинних і активних донорів крові для подальшого використання досліджених параметрів для оцінки якості концентрату тромбоцитів.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведено на базі Київського міського центра крові виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації), який є клінічною базою кафедри гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Обстежено 160 донорів крові (118 чоловіків і 42 жінки), серед яких – 110 активних донорів (85 чоловіків і 25 жінок), які здійснювали донацію крові регулярно, не менше 3 разів на рік і 50 первинних донорів резерву (32 чоловіки і 18 жінок), які здійснювали донацію крові вперше. Первинні донори резерву склали контрольну групу.

Для зручності систематизації і відтворення отриманих результатів наукового пошуку, об'єктивізації при співставленні даних досліджень, усі обстежені активні донори, залежно від тривалості донорського стажу і, відповідно, зростання ймовірності виникнення прихованих порушень метаболізму еритроцитів, були розділені на три підгрупи: I підгрупа – 51 донор (39 чоловіків та 12 жінок), донорський стаж яких тривав від 2 до 5 років (кількість донацій крові у чоловіків складали (10,41±0,96) при індивідуальних коливаннях від 3 до 24, у жінок – (8,42±1,47) при індивідуальних коливаннях від 3 до 18). Середній вік активних донорів I підгрупи становив (38,49±1,43) року, при індивідуальних коливаннях від 20 до 58 років. Середній вік донорів-чоловіків становив (39,18±1,65) року, при індивідуальних коливаннях від 20 до 58 років. Середній вік донорів-жінок становив (36,25±2,89) року, при індивідуальних коливаннях від 22 до 58 років; II підгрупа – 31 донор (24 чоловіків та 7 жінок), тривалість донорського стажу яких становила від 6 до 9 років (кількість донацій крові у чоловіків складали (28,33±1,47) при індивідуальних коливаннях від 18 до 44, у жінок – (27,71±1,23) при індивідуальних коливаннях від 23 до 32). Вік активних донорів II підгрупи, у середньому, становив (41,32±1,71) року, при індивідуальних коливаннях від 26 до 59 років. Вік донорів-чоловіків, у середньому, становив (41,08±1,89) року, при індивідуальних коливаннях від 28 до 59 років. Вік донорів-жінок, у середньому, становив (42,14±4,19) року, при індивідуальних коливаннях від 26 до 57 років; III підгрупа – 28 донорів (22 чоловіків та 6 жінок), донорський стаж яких тривав 10 і більше років (кількість донацій крові у чоловіків складали (48,95±1,38) при індивідуальних коливаннях від 37 до 59, у жінок – (49,00±5,11), при індивідуальних коливаннях від 39 до 66). Середній вік активних донорів III підгрупи становив (44,82±1,28) року, при індивідуальних коливаннях від 32 до 56 років. Середній вік донорів-чоловіків становив (44,27±1,44) року, при індивідуальних коливаннях від 32 до 54 років. Середній вік донорів-жінок становив (46,83±2,86) року, при індивідуальних коливаннях від 40 до 56 років.

Для характеристики обстежених активних донорів крові залежно від віку їх розділили на три підгрупи відповідно до класифікації віку (ВООЗ, 1991 р.): донори молодого віку – 33 донори (24 чоловіки і 9 жінок) віком від 20 до 34 років; донори зрілого віку – 32 донори (25 чоловіків і 7 жінок) віком від 35 до 44 років; донори середнього віку – 45 донорів (36 чоловіків і 9 жінок) віком від 45 до 59 років.

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.

Усі донори були обстежені відповідно до вимог «Порядку медичного обстеження донорів крові та (або) її компонентів», затвердженого Наказом МОЗ України від 01.08.2005 р. за № 385 «Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів», як донори, кров яких використовується для виготовлення компонентів.

Перед здачею крові донори проходили анкетування та медичний огляд кваліфікованими спеціалістами відповідно до вимог діючого «Порядку медичного обстеження донорів крові та (або) її компонентів». У кожного донора визначали вміст гемоглобіну (норма: чоловіки – не менше 130 г/л, жінки – не менше 120 г/л). За результатами обстеження донорам визначали обсяг донації крові (максимально допустима доза – 450 мл, без урахування крові, вилученої для аналізів, об'ємом до 40 мл). Для активних донорів крові обов'язково враховували допустимий інтервал між наступними донаціями крові, який не повинен бути меншим, ніж 60 днів від дня попередньої донації, а також щорічну кількість донацій – не більше 5 для чоловіків та не більше 4 для жінок.

Після донації у крові донорів визначали рівень аланінамінотрансферази (АлАТ; норма – 0,1–0,68 ммоль/год-л) та здійснювали перевірку на наявність маркерів гемотрансмісивних інфекцій (ВІЛ-1/2, гепатиту В, гепатиту С, сифілісу).

Підрахунок концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, еритроцитарних і тромбоцитарних індексів проводили на автоматичному гематологічному аналізаторі «PCE-210» фірми «ERMA» (Японія).

Визначення загального, тромбоцитарного і вільного серотоніну проводили за методикою [12], підготовку плазми до дослідження - за методикою [13]. Плазму, що збагачена тромбоцитами, отримували за методикою [13], застосовуючи як стабілізатор 3,8% розчин цитрату натрію.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel XP. У роботі аналізувалась вибірка обсягом спостереження з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що вміст серотоніну у плазмі крові первинних донорів складав: загального (3,03±0,15) нмоль/г, тромбоцитарного (2,43±0,11) нмоль/г, вільного (0,60±0,05) нмоль/г, а в 1 тромбоциті – (1,69±0,11) нмоль. Як видно із отриманих даних, у контрольній групі у донорів співвідношення вільного фізіологічно активного серотоніну становило приблизно 1/5 частину від загального. Значно більша частина серотоніну була зв'язаною з тромбоцитами (приблизно 4/5 від загального). Отримані в результаті дослідження дані узгоджуються із раніше оприлюдненими даними інших авторів [12, 13]. Відмінностей вмісту загального, тромбоцитарного, вільного серотоніну в плазмі крові первинних донорів залежно від статі і віку ($p>0,05$) не виявлено.

При дослідженні активних донорів встановлено, що вміст серотоніну у їх плазмі крові складав: загального (3,79±0,12) нмоль/г, тромбоцитарного (3,03±0,09) нмоль/г, вільного (0,86±0,03) нмоль/г, а в 1 тромбоциті – (1,91±0,08) нмоль, що було достовірно вище, ніж у контрольній групі ($p<0,05$). Виявлені зміни, очевидно можна пояснити наявністю в периферичній крові молодих, крупних тромбоцитів, що з'являються в периферичному кровообігу внаслідок постійного стимулювання мієлопоезу при гемоексфузіях при донаціях. Не було встановлено відмінностей вмісту загального, тромбоцитарного, вільного серотоніну в плазмі крові активних донорів залежно від статі і віку ($p>0,05$).

Серотонін філогенетично є найбільш давнім біогенним аміном, що відіграє унікальну роль в забезпеченні енергетичного обміну [14]. До речі перше скорочення серця у плода викликає саме серотонін. На відміну від класичних гормонів, серотонін синтезується в різних анатомічних локаіях. Синтезований мозком серотонін складає лише біля загального серотоніну в організмі людини, а 95 % синтезується в периферичних органах, причому основна частина серотоніну продукується ентерохромафінних клітинами кишечника [15]. Цікаво, що у головному мозку він діє як нейротрансмітер, а на периферії – може діяти як гормон, аутота/або паракринний фактор, а також як клітинна сигнальна молекула. Периферичний серотонін не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Вміст серотоніну в периферичних тканинах залежить як від його локальної продукції, так і від концентрації його вільної фракції в крові. У периферичній крові серотонін поглинається тромбоцитами і зберігається в них. У людини серотонін, синтезований в головному мозку, впливає на поведінку, пригнічує апетит, збільшує витрату енергії шляхом посилення впливу симпатичної нервової системи на коричневу жирову тканину [16]. Периферичний серотонін покращує засвоєння та зберігання поживних

речовин, таких як глюкоза та жирні кислоти, стимулює секрецію інсуліну, літогенез в печінці та білій жировій тканині, має пряме відношення до таких захворювань, як метаболічний синдром, ожиріння, цукровий діабет [17]. Серотонін як нейромедіатор викликає скорочення гладких мязів бронхів, кишечника, артеріальних судин, підвищує функціональну активність тромбоцитів. Підвищуючи проникність судин, серотонін посилює де грануляцію тучних (опасистих) клітин, і тим самим, викликає вивільнення гістаміну, який посідає центральне місце у стимуляції утворення нових атеросклеротичних бляшок [18].

За даними літератури, рівень серотоніну підвищується при регенерації тканин після інфаркту міокарда або ішемічного інсульту. Існують дані про генетичну детермінованість щодо рівня серотоніну та ризику розвитку інфаркта міокарда, ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки при його високих рівнях [19]. Зв'язок серотоніну з покращанням стану пацієнтів після ішемічного інсульту підтверджено багатьма клінічними дослідженнями та метааналізами [20]. Що ж до ішемічних змін в артеріях кишечника, то перше місце в цьому знову посідає серотонін. Означений біогенний амін, більша частина якого продукується в кишечнику, регулює моторику, посилює перистальтику та секреторну активність. Проте, при атеросклеротичному ураженні судин посилюються вазоконструктивні реакції в мезетеріальному руслі кровообігу за рахунок стимуляції серотонінергічних та альфа-адренергічних рецепторів.

За даними ряду досліджень в умовах ішемії кишечника спостерігається значне збільшення рівня серотоніну в плазмі крові за рахунок збільшення його вивільнення пошкодженими клітинами кишечника. На фоні ішемічних змін в кишечнику внаслідок збільшення кількості серотонін-продукуючих клітин та їх проліферації, значно активізується синтез серотоніну.

Враховуючи багатогранність фізіологічних ефектів серотоніну, факт того, що його депо в периферичній крові міститься в тромбоцитах, є необхідність більш докладного вивчення даної речовини і її ролі у трансфузіології.

Висновки. Активне донорство крові супроводжується достовірними змінами вмісту загального, тромбоцитарного, вільного серотоніну в плазмі крові донорів і вмісту серотоніну в 1 тромбоциті. Ймовірно, що показники вмісту загального, тромбоцитарного, вільного серотоніну в плазмі крові донорів і вмісту серотоніну в 1 тромбоциті можуть у подальшому, поряд із загальноприйнятими, використовуватися для оцінки якості концентрату тромбоцитів.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження особливостей морфологічних, біохімічних і антигенних властивостей тромбоцитів є перспективним напрямком наукових досліджень в трансфузіології.

References

1. *AABB Standards for Blood Banks and Transfusion Services*. 30th ed. AM ASSN BLOOD; 2016. 120 p.
2. Blood safety and availability (2020). Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detal/blood-safety-and-availability.
3. Botos L, Ou DA, Gadlem D, Shallert T, Stenli D, Podolchak N, Volok O, et al. *Donorstvo: zalutshennja donoriv krovi ta ii komponentiv* [Donation: attraction of donors of blood and its components]. Kyiv-Washington DC; 2014. 200 p. [Ukrainian]
4. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components: Recommendation No. R(95)15. 19th ed. *European directorate for the Quality of medicines & HealthCare: Strasbourg.* 2017. 540 p.
5. Stenly J, Volok A, Gaidukova S, Verbitsky P, Vydyborets S, Kostina M, et al. *Menedzhment jakosti v sluzhbi krovi* [Quality management in blood services]. Kyiv–Washington DC; 2017. 308 p. [Ukrainian]
6. Charbonneeau J, Cloutier M-S, Carrier E. Why do blood donors lapse of reduce their donation's frequency? Social aspect of blood donation, INRS, Montreal, QC, Canada. *Transfus Med Rev*. 2016; 30: 1-5. PMID: 26764124. doi: 10.1016/j.tmrv.2015.12.001
7. Enitsyan K, Antonova N. Socialnyie i pshichologicheskye factory privlecheniya i uderzhaniya donorov krovi: obzor obzorov [Social and psychological factors of recruitment and retention of blood donors: review of reviews]. *Vestnik of Saint Petersburg University*. 2019; 9(1): 32-44. doi: 10.21638/11701/spbu16.2019.103
8. Lunyova GG, Ed. *Klinichna biohimiya* [Manual of Clinical Biochemistry]. K: Atika; 2013. 1156 p. [Ukrainian]
9. Mazurov AV. *Fisiologiya i patologiya trombocitov* [Physiology and Pathology of Platelets]. M: Izdatelstvo Littera; 2011. 480 p. [Russian]
10. Vynnyk OI, Ed. *Dovidnyk z laboratornoji diagnostyki Sinevo* [Laboratory diagnostics Synevo: guidlain]. K: Synevo; 2019. 732 p. [Ukrainian]
11. Vydyborets SV, Gaidukova SM, Muliarchuk OV. Trombocyty: struktura i funkziy [Platelets: structure and function]. *Simeyna medyzyna.* 2018; 2(76): 103-108. [Ukrainian]
12. Mykhailychenko BV, Vydyborets SV. Metod odnochasnogo fluorymetrychnogo vyznachennya biogennyh aminiv v analizovaniy probi biosubstratu [The simultaneous fluorimetric assay of biogenic amines in biological specimens]. *Laboratorna diagnostyka*. 1999; 2(8): 58-61. [Ukrainian]

13. Rabinovich NL, Makotchenko VM, Kozinets IM. K metodike razdel'nogo opredelenija obschego, trombocytarnogo i svobodnogo serotonina v plasme krovi [The method of separate definition on general, platelet and floating serotonin in blood plasma]. *Laboratornoye delo*. 1985; 12: 729-731. [Russian]
14. Yabut JV, Crane JD, Green AE. Keating DG, Khan WI, Steinberg GR. Emerging roles for serotonin in regulating metabolism: New implications for an ancient molecule. *Endocrine reviews*. 2019; 40(4): 1092-1107. PMID: 30901029. PMCID: PMC6624793. doi: 10.1210/er.2018-00283
15. El-Merahbi R, Loffer M, Mayer A,Sumara G. The roles of peripheral serotonin in methabolic homeostasis. *FEBS Letters*. 2015; 589(15): 1728-1734. PMID: 26070423. doi: 10.1016/j.febslet.2015.05.054
16. Oh CM, Namkung J, Go Y, Shong KE, Kim KH, Shong M. Regulation of systemic energy homeostasis by serotonin in adipose tissues. *Nature communications.* 2015; 6(10): 1-12. PMID: 25864946. PMCID: PMC4403443. doi: 10.1038/ncomms7794
17. Martin AM, Young RL, Leong L, Rogers GB, Spencer NJ, Jessup CF, Keating DJ. The diverse metabolic roles of peripheral serotonin. *Endocrinology*. 2017; 158(5): 1049-1063. PMID: 28323941. doi: 10.1210/en.2016-1839
18. Xu L, Cheng D, Huang Z, Ding S, Zhang W, Tan H, et al. Histamine promotes the differentiation of macrophages from CD11b+ myeloid cells and formation of foam cells through a Stat6-dependent pathway. *Atherosclerosis*. 2017; 263: 42-52. PMID: 28600950. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.024
19. Mortensen JK, Kranglung KL, Jonsen SP, Mors O, Andersen G, Buttenschon HN. The serotonin transporter gene polymorphisms and risk of isschemic stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2018; 45(3-4): 187-192. PMID: 29614501. doi: 10.1159/000488364
20. Belagaje SR. Stroke rehabilitation. *Continuum (Minneap Minn).* 2017; 23(1): 238-253. PMID: 28157752. doi: 10.1212/CON.0000000000000423

УДК 616.155.2: 577.152.3:57.083.34

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ И СЕРОТОНИНДЕПОНИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ У ДОНОРОВ КРОВИ

Мулярчук О. В., Выдыборец С. В.

Резюме. *Цель исследования* - провести определение содержания общего, тромбоцитарного и свободного серотонина в плазме крови первичных и активных доноров крови для дальнейшего использования исследованных параметров для оценки качества концентрата тромбоцитов.

Материал и методы. Обследовано 160 доноров крови (118 мужчин і 42 женщин), серед которых – 110 активных доноров (85 мужчин и 25 женщин), которые учавствовали в донациях крови регулярно, не менее 3 раз в году и 50 первичных доноров резерва (32 мужчин и 18 женщин), которые сдавали кровь впервые. Первичные доноры резерва составили контрольную группу. Для удобства систематизации и воспроизведения полученных результатов научного поиска, объективизации при сопоставлении данных исследований, все обследованные активные доноры, в зависимости от длительности донорского стажа и, соответственно, увеличения вероятности возникновения скрытых нарушений метаболизма тромбоцитов, были разделены на три подгруппы: I подгруппа – 51 донор (39 мужчин и 12 женщин), донорский стаж которых составлял от 2 до 5 лет; II подгруппа – 31 донор (24 мужчин и 7 женщин), длительность донорского стажа которых составляла от 6 до 9 лет; III подгруппа – 28 доноров (22 мужчин и 6 женщин), донорский стаж которых составлял 10 и более лет.

Представлен метод фракционного определения серотонина в предварительно высушенной пробе биосубстрата, осуществляемый путем экстракционных процедур при оптимальных контролируемых значениях pH, необходимых для выделения серотонина, образования флюорофоров соответственно ортофталевому альдегиду и нингидрину с последующей флюориметрической оценкой его содержания на отечественном флуориметре «БИАН».

Результаты. Установлено, что содержание свободного серотонина в тромбоцитах периферической крови было достоверно выше у активных доноров, по сравнению с контролем. Биохимические нарушения выявлены на фоне определенных морфологических изменений тромбоцитов. В статье обсуждаются возможные патофизиологические механизмы выявленных изменений.

Выводы. Активное донорство крови сопровождается достоверными изменениями морфологическиих параметров тромбоцитов и содержанием свободного серотонина в тромбоцитах периферической крови. Необходимо дальнейшее исследование тромбоцитарного звена гемопоеза в активных доноров крови.

Ключевые слова: донорство крови, доноры, периферическая кровь, тромбоциты, свободный серотонин.

UDC 616.155.2: 577.152.3:57.083.34

Results of the Study of Morphological Features and Serotonin Accumulative Function of Platelets in Blood Donors

Muliarchuk O. V., Vydyborets S. V.

Abstract. Blood transfusion service and its social component – donorship must be the priority areas of the state policy because the results of its work are of paramount importance. The main task of the blood transfusion service is supply of high quality components for blood transfusion therapy. Quality of blood components is compliance of properties and specifications of the blood component supplied to the recipient with the set standards. Strict order of conformance with the approved regulations and procedures is important at all technological states and is a cornerstone of blood transfusion service products quality. All actions, planned and implemented, starting with planning donorship and ending with the finished product manufacturing and storage conditions, are important for ensuring the quality as the final result.

The purpose of the study was to determine the content of total, platelet and free serotonin in the plasma of primary and active blood donors for further use of the studied parameters to assess the quality of platelet concentrate.

Materials and methods. 160 blood donors (118 men and 42 women) were examined, including 110 active donors (85 men and 25 women) who donated blood regularly at least 3 times a year and 50 primary reserve donors (32 men and 18 women), who donated blood for the first time. Primary reserve donors formed a control group. For the convenience of systematization and reproduction of scientific research results, objectification in comparing research data, all examined active donors, depending on the duration of donor experience and, accordingly, increasing the probability of occurrence of hidden platelet metabolism disorder, were divided into three subgroups: subgroup I – 51 donors (39 men and 12 women), whose donor experience lasted from 2 to 5 years; subgroup II – 31 donors (24 men and 7 women), duration of donor experience which ranged from 6 to 9 years; subgroup III – 28 donors (22 men and 6 women), whose donor experience lasted 10 years or more.

The method of fractional determination of biological amines – serotonin – is presented in preliminarily dried biostrate specimens. The method described includes some extraction procedures with optimal controlled pH values necessary for isolating serotonin, producing fluorophors in accordance with orthophtaldialdehide and ninhydrin, the subsequent fluorimetric estimation of their levels being performed on the native fluorometer «БИАН».

Results and discussion. It was found that active donors compared to control, have a level of free serotonin in peripheral blood platelets which was significantly higher. Biochemical shifts were revealed in the background of certain morphological changes of platelets. Possible pathophysiological mechanisms of the detected changes are discussed in the article.

Conclusion. Active blood donation is accompanied by significant changes in the morphological parameters of platelets and the content of free serotonin in peripheral blood platelets. Further study of platelet hematopoiesis of active blood donors is required.

Keywords: blood donation, donors, peripheral blood, platelets, free serotonin.

ORCID and contributionship:

Oksana V. Muliarchuk : 0000-0002-6811-2792 - A,B,C,D,E

Stanislav V. Vydyborets : 0000-0003-0546-4325 - 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

Oksana V. Muliarchuk

Shupyk National Healthcare University of Ukraine,
Department hematology and Transfusiology
9, Dorogozhytskaya Str., Kyiv 04112, Ukraine

tel: +380 93 546 25 25, e-mail: muliarchukov@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/jmbs06.05.220
УДК 616.72-002-056.257-008.9-078
Пасієшвілі Л.М., Літвинова А.М., Іванченко С. В., Карая О. В., Голозубова О. В., Діденко К. А.

МЕТАБОЛІЧНІ СКЛАДОВІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ОСТЕОАРТРИТУ ТА ОЖИРІННЯ

Харківський національний медичний університет, Україна

Мета роботи – визначити стан ліпідного та вуглеводного обмінів у хворих з різними стадіями ожиріння та встановити їх вплив на перебіг остеоартриту.

Об'єкт та методи. До дослідження було залучено 75 хворих з остеоартритом, який перебігав на тлі ожиріння (основна група). У 50 пацієнтів ураження суглобів спостерігали при збереженому індексі маси тіла в межах норми (група порівняння) та 37 практично здорових осіб увійшло до контрольної групи. Всі групи обстежених були репрезентативні за віком та статтю. Розраховували антропометричні дані та індекс маси тіла. Визначали стан ліпідного обміну за показниками загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої, низької та дуже низької щільності, коефіцієнт атерогенності. Стан вуглеводного обміну оцінювали шляхом оцінки показника індексу HOMA.

Результати. Більшість населення світу має надлишкову вагу або ожиріння, причому такі зміни діагностуються не тільки серед пацієнтів дорослої популяції**,** але й притаманні особам дитячого та підліткового віку. Наявність ожиріння супроводжується змінами показників усіх видів обмінів, що сприяє ранньому формуванню хронічних захворювань внутрішніх органів. Виникаючі метаболічні зсуви в більшості випадків розглядають як прояви первинної інсулінорезистентності, яку у хворих з артритами пов'язують з порушеннями дії інсуліну на післярецепторному рівні, зі значним зниженням мембранної концентрації специфічних транспортерів глюкози.

Порівняльний аналіз показників ліпідного метаболізму пацієнтів з надлишковою вагою зі ступенем ожиріння I и II показав підвищення показників всіх атерогенних класів порівняно з контролем.

Висновки. Наявність ожиріння супроводжувалася змінами в показниках ліпідного та вуглеводного обмінів, що інтерпретувалися як фактори ураження хрящової тканини як механічного, так і метаболічного походження. В якості об'єднуючої всі метаболічні зсуви основи розглядали первинну інсулінорезистентність. В ґенезі проявів метаболічних порушень характеризували особливості ураження опорно-рухового апарату.

Ключові слова: ожиріння, остеоартрит, гіперліпідемія, інсулінорезистентність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб ХНМУ ««Клініко-генетичні, біохімічні та імунні характеристики захворювань внутрішніх органів у хворих з дегенеративними і дисметаболічними артропатіями та шляхи їхньої медикаментозної корекції», № держ. реєстрації 0116U004987.

Вступ. За статистичними викладками представників ВООЗ у 2020 році в світі зареєстровано біля 2 млрд. дорослих, 41 млн. дітей віком до 5 років та 340 млн. дітей та підлітків віком від 5 до 19 років, які мають ожиріння [1].

Збільшення осіб з порушеннями жирового обміну пов'язують з еволюційним процесом, який модифікує причини та наслідки ожиріння. Головними факторами при цьому визнаються спадковість, соціально-біологічний аліментарний гедонізм, вплив зовнішнього середовища та гіподинамію [2-5].

Доведено, що доволі часто ожиріння є предиктором формування захворювань опорно-рухового апарату. При цьому розвиток хронічних запальних захворювань суглобів пов'язують з багатьма патогенетичними механізмами, які взаємодіють в генетично схильному організмі. Так, інсулінорезистентність (ІР) тісно пов'язана з гіперурікемією, що сприяє розвитку подагри. Ожиріння взагалі через механічне навантаження на суглоби нижніх кінцівок може сприяти формуванню остеоартриту (ОА). Хвороба може дебютувати після травми опорно-рухового апарату, стресових ситуацій, інфекційних захворювань, переохолодження, в період гормональних перебудов організму, однак це лише зовнішні провокуючі фактори, які реалізують внутрішні механізми артритів [3, 4].

Формування ОА при ожирінні також пов'язують з дією біологічних факторів, які дестабілізують нормальне співвідношення між процесами деградації і синтезу хондроцитів, позаклітинного матриксу суглобового хряща і субхондральної кістки. Механічне підвищене навантаження на суглоби призводить до зниження резистентності хряща навіть в разі фізіологічної дії, чому сприяють інконгруєнтність (невідповідність) артикулярної поверхні внаслідок диспластичних змін. При ОА в субхондральній кістці з'являються зони динамічного

перевантаження, які викликають перерозподільні порушення мікроциркуляції, сприяють виникненню субхондрального остеосклерозу [6, 7].

Найбільш розповсюдженою теорією патогенезу артритів є така. Якийсь гіпотетичний екзогенний або ендогенний антиген надходить до порожнини суглоба, фактор обробляється макрофагами та дендритними клітинами і на їх поверхні презентується хелперною субпопуляцією Т-лімфоцитів. Сенсибілізовані Т-клітини шляхом прямої міжклітинної взаємодії і синтезу цитокінів активують макрофаги і фібробласти, які, в свою чергу, продукують прозапальні цитокіни. Вони стимулюють зріст та проліферацію тих самих Т-лімфоцитів, а також моноцитів, синовіоцитів, хондроцитів та інших ефекторних клітин, які безпосередньо беруть участь в руйнуванні хряща і кісток. Прозапальні цитокіни (низькомолекулярні білкові клітинні регулятори) беруть участь в процесах міжклітинної взаємодії. Кожний цитокін володіє перехресною та синергічною активністю з іншими цитокінами. Тобто цитокіновий каскад відіграє ключову роль в розгортанні ініційованому Т-лімфоцитами ланцюзі імунозапальних реакцій [3, 8].

Жирова компонента «підтримує» означені зміни через підвищене утворення прозапальних цитокінів та деяких гормоноподібних речовин (наприклад, апеліну), які сприяють руйнуванню хряща [9].

Метою дослідження було визначення метаболічних порушень за станом показників ліпідного та вуглеводного обмінів у хворих з остеоартритом, який перебігає на тлі різних стадій ожиріння.

Матеріал та методи дослідження. Основну групу досліджених склали 75 пацієнтів з обмінно-дистрофічними ураженнями суглобів (остеоартрит), який перебігав на тлі ожиріння. Пацієнти отримували лікування в Університетській клініці при ХНМУ. До групи порівняння увійшло 50 осіб з ізольованим перебігом ОА. Обидві досліджені групи були тотожними за віком, статтю та тривалістю анамнезу з ураження опорно-рухового апарату.

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 поінформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали відповідну згоду, вжито усіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів.

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою Кетле. Інші антропометричні показники визначали за вимірами об'єму стегна (ОС), об'єму талії (ОТ) та обчислювали співвідношення ОТ до ОС.

В якості маркерів ліпідного обміну вивчали вміст загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) пероксидазним методом в плазмі крові з використанням стандартних тест систем.

Індекс атерогенності визначали за формулою Клімова А.М.: **ІА = (ЗХС- ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ**, (ммоль/л).

Рівень ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) розраховували за формулою: **ЛПДНЩ = = ТГ/2,2 (ммоль/л)**, Де ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності (ммоль/л), ТГ – тригліцериди (ммоль/л).

Рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) встановлювали за формулою Фрідвальда: **ЛПНЩ = = ЗХС–ТГ/ 2,2–ЛПВЩ**, (ммоль/л), де ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності (ммоль/л), ЗХС – загальний холестерин (ммоль/л), ТГ – тригліцериди (ммоль/л), ЛПВЩ– ліпопротеїди високої щільності (ммоль/л).

Стан вуглеводного обміну оцінювали за інсулінорезистентністю, яку визначали через підрахування індексу HOMA.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного пакета «Statistica 10.0» та Excel 2010. Для кількісної оцінки ознак результати були надані у вигляді медіани (Me) з міжквартильним інтервалом [Q25%; Q75%] з урахуванням відсутності нормального розподілу. Кількісні і порядкові зміни порівнювали за допомогою критерія Манна-Уїтні. Кореляційний зв'язок розраховували за допомогою рангових кореляцій Спірмена. В усіх процедурах статистичного аналізу рівень значимості p приймали рівним або меншим за 0,05 ($p<0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. При встановленні локалізації залучених до патології суглобів у хворих основної групи (ОА на тлі ожиріння) було визначено, що частіше спостерігали ураження колінних суглобів (гонартрози: 30 пацієнтів; однобічне ураження виявлено у 10 осіб, двобічне – у 20 осіб), декілька рідше – тазостегнових (12 випадків; однобічне ураження виявлено у 6 осіб, двобічне – у 6 відповідно). Поєднане ураження колінних та кульшових суглобів – у 25 пацієнтів. Одночасне залучення до патології багатьох суглобів визначили у 8 осіб.

В групі порівняння (група пацієнтів з ОА та нормальною вагою) означені зміни колінних суглобів встановили у 32 пацієнтів (однобічне ураження виявлено у 26 осіб, двобічне – у 6 осіб), тазостегнових – у 10 пацієнтів (однобічне ураження виявлено у 7 осіб, двобічне – у 3 відповідно). Поєднане ураження колінних та кульшових суглобів –

у 4 пацієнтів. Одночасне залучення до патології багатьох суглобів визначили у 2 осіб.

Серед діагностичних знахідок у хворих на ОА та ожиріння також визначили: гіпертонічну хворобу 2 ст., II ступеню м'якого перебігу (8), хронічний холецистит (16), хронічний гастрит (6), хронічний бронхіт (2). У групі порівняння означений розподіл відповідав (6, 11,4 та 2 особам відповідно).

Хворі на ОА та нормальною вагою (50 пацієнтів) увійшли до першої групи спостереження. Надлишкова вага тіла була характерною для всіх хворих основної групи, що дало змогу виділити наступні групи:

– група 2 - 22 особи – із надмірною вагою тіла – середній ІМТ 29,4*(27,4; 28,9) кг/м^2;
– група 3 - 31 пацієнт з ожирінням I ступеню – середній ІМТ по групі 32,9* (30,4; 33,4) кг/м^2;
– група 4 - 22 хворих з ожирінням II ступеню – середній ІМТ 37,7* (35,8; 40,3) кг/м^2.

Одночасно проводили підрахування інших антропометричних параметрів: об'єму талії (ОТ), об'єму стегон (ОС), а також співвідношення ОТ/ОС (**табл. 1**).

Порівняльний аналіз показників жирового обміну дозволив встановити підвищення вмісту усіх атерогенних класів ліпідів у порівнянні з контролем. В той же час статистично значущу різницю показників ЗХС визначали тільки в разі його порівняння між групою з підвищеною МТ та 1 ступенем ожиріння (**табл. 2**).

При підрахуванні індексу HOMA його негативні результати були отримані у 48 хворих, серед яких: в 1 групі – 3 пацієнта (6%), в 2 групі – 8 осіб (36,4%), в 3 групі – 21 (67,7%) та 4 групі – 16 хворих (72,7%).

Таким чином, формування та перебіг ОА на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння відбувається в умовах змін в показниках ІР та ліпідного обміну. Тобто наявність зазначених змін можна розглядати як прояви первинної ІР, що супроводжуються метаболічними зсувами. В такому разі інсулін працює як важливий фактор ризику розвитку атерогенної дисліпідемії, атеросклерозу та ІХС при запальному ураженні суглобів.

Найважливішим фактором атерогенної модифікації ліпопротеїдів при метаболічних порушеннях у хворих з артритами є виражений оксидантний стрес, обумовлений активацією циркулюючих моноцитів і нейтрофільних гранулоцитів, а також посиленим продукуванням цими клітинами вільних радикалів. Внаслідок збільшується інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) та вміст у крові його проміжних та кінцевих продуктів – гідроперекисів ліпідів, малонового діальдегіду, ЛПНЩ у синовіальній порожнині суглобів. Тобто, суглоби найбільш інтенсивно піддаються пероксидації [3, 10]. Малоновий діальдегід може визивати пероксидазну загибель хондроцитів і деструкцію хряща, а негативне значення продуктів

Таблиця 1 – Антропометричні показники хворих на ОА в залежності від ступеню ожиріння

Показник	Хворі з остеоартритом				
	та нормальною вагою	**та надлишковою вагою**	**ожиріння I ст.**	**ожиріння II ст.**	**Контроль**
Зріст, см	169 (162;177)	167 (156;177)	165,8 (161; 175)	166 (160;169)	172 (168,5;179)
Вага, кг	69 (62;78)	81* (70;84)	88,5* (83,0; 95,0)	100 (98;109)	67 (60; 74,5)
ІМТ, кг/м^2	24,3 (22,0; 25,3)	29,5* (27,3; 29,7)	32,9* (30,5; 33,7)	37,7* (35,9; 40,1)	22,7 (21,2;24,1)
ОТ, см	82 (78;93)	93* (88;101)	124* (116; 131)	142* (139;151)	82 (73;86)
ОС, см	95 (89;102)	105* (99;114)	108* (105; 112)	129* (125; 141)	90 (88,6;95)
ОТ/ОС	0,86 (0,79;0,95)	0,89 (0,82;0,94)	1,14 * (1,1; 1,16)	1,10* (1,07;1,11)	0,91 (0,8;0,95)

Примітка: *p<0,05 – різниця щодо показників контрольної групи є статистично значущою.

Таблиця 2 – Ліпідний профіль сироватки крові у хворих, що були обстежені

Показники	контроль, n=37	1 група, n=50	2 група, n=22	3 група, n=31	4 група, n=22
ЗХС, ммоль/л	4,63 (4,25;4,79)	5,62*^ (4,98;6,0)	6,63* (5,15;6,12)	6,1* (5,8;6,23)	5,8* (5,7;6,16)
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,73 (2,4;42,95)	4,23*^ (3,69;4,61)	4,19 *^ (3,79;4,73)	4,43* (4,2;4,8)	4,24 * (4,1;4,45)
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,38 (0,36;0,41)	0,6 (0,55;0,65)	0,6 (0,56;0,66)	0,75* (0,67;0,86)	0,79* (0,69;0,96)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,4 (1,23;1,55)	0,82* (0,77;0,91)	0,82* (0,72;0,91)	0,8* (0,76;0,87)	0,79* (0,78;0,85)
ТГ, ммоль/л	0,82 (0,78;0,9)	1,33*^ (1,23;1,40)	1,31*^ (1,25;1,47)	1,65* (1,48;1,9)	1,73* (1,5;2,09)
КА	2,29 (1,91;2,65)	5,62*^ (5,14;6,5)	6,2* (5,24;6,68)	6,47* (5,98;7,0)	6,4* (5,9; 6,6)

Примітки: p<0,05; * - по відношенню до групи контролю; p<0,05 ^ по відношенню до групи хворих на остеоартроз та ожиріння I ст.

ВРОЛ доказано в розвитку реактивного синовіїту у пацієнтів з ОА [11].

Тобто зміни в системі антиоксидантного захисту можна розглядати як один із факторів прогресування ОА. Такі зміни можуть провокувати інші захворювання внутрішніх органів (гіпертонічна хвороба, ІХС, хвороби травного тракту тощо) [4, 7].

На теперішній час є доведеним, що виникнення ОА в більшості випадків спостерігається у пацієнтів старших вікових груп. Також є встановленим, що однією з особливостей перебігу хвороб у любому віці є коморбідність нозологій [9, 11]. Таким чином, в разі наявності та прогресуванні ОА можуть спрацьовувати декілька факторів, а саме, не тільки механічний тиск надлишкової ваги та синтез прозапальних цитокінів жировою тканиною, але й інші хронічні захворювання внутрішніх органів через стимуляцію вільнорадикального окиснення ліпідів.

У хворих групи порівняння з ОА та нормальною масою тіла також було визначено зміни в показниках ліпідного профілю. На нашу думку, формування атерогенної дисліпідемії може бути результатом декількох причин. Так, накопичення в крові ліпідів може виникати внаслідок низької фізичної активності або в цей період у пацієнтів жіночої статі формуються дисгормональні та дисметаболічні порушення через входження їх в пре- або клімактеричний вік.

Висновки. У хворих на остеоартрит, що перебігає на тлі надлишкової ваги або ожиріння, спостерігаються зсуви в показниках ліпідного та вуглеводного обмінів, які сприяють метаболічним порушенням в організмі і, зокрема, у хрящовій тканині, як різновиду сполучної тканини.

У хворих на ізольований остеоартрит відбуваються зміни в атерогенних класах ліпідів, що можна пояснити низькою фізичною активністю пацієнтів або дисгормональними та дисметаболічними порушеннями через пре- та клімактеричний вік жінок, які потрапили до дослідження.

Одним із факторів прогресування остеоартриту у хворих на ожиріння можна розглядати активацію вільнорадикального окиснення ліпідів, що виникає внаслідок запальних змін в периартикулярних тканинах суглобів.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується визначити клінічне та прогностичне значення інтерлейкіну-18 у хворих на остеоартроз та ожиріння.

References

1. Obesity and overweight: World Health Organization. 2020. Available from: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
2. Maltseva SM, Kubysheva OO. Gedonystycheskyy obraz zhyzny v sovremennom obshchestve potreblenyya [A hedonistic lifestyle in modern consumption society]. *Innovatsyonnaya ekonomyka: perspektyvy razvytyya y sovershenstvovaniya*. 2018; 8(34): 237–240. [Russian]
3. Synyachenko OV. *Dyagnostyka y lechenye bolezney sustavov* [Diagnosis and treatment of diseases of the joints]. Donetsk-SPb: Iz-l Zaslavskyy A.Yu. ELBY-SPb; 2012. 560 s. [Russian]
4. Buryanov OA, Omelchenko TM. *Osteoartroz* [Osteoarthrosis]. K: «LENVIT»; 2009. 208 s. [Ukranian]
5. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017 Feb 2; 19(1): 18. PMID: 28148295 PMCID: PMC5289060. doi: 10.1186/ s13075-017-1229-9
6. Pasyeshvyly LM, Tereshkyn KY. Gormonalnaya aktyvnost zhyrovoy tkany u bolnykh osteoartrozom y ozhyrenyem [Hormonal activity of adipose tissue in patients with osteoarthritis and obesity]. *Nauka i zdravookhranenie (Kazakhstan)*. 2015; 3: 64-69. [Russian]
7. Belluzzi E, El Hadi H, Granzotto M, Rossato M, Ramonda R, Macchi V, et al. Systemic and local adipose tissue in knee osteoarthritis. *J Cell Physiol*. 2017 Aug; 232(8): 1971-8. PMID: 27925193. doi: 10.1002/jcp. 25716
8. Pasiyeshvili LM, Tereshkin KI. Rol vyznachennya genetychnykh markeriv ta rivnya apelinu u khvorykh na osteoartroz na tli ozhyrinnya v klinichniy praktytsi [The role of identification of genetic markers and an apeal level in patients with osteoarthritis on the background of obesity in clinical practice]. *Mater nauk-prakt konf z mizhnarodnoyu uchastyu «Neinfektsiyni zakhvoryuvannya: zakhody profilaktyky i borotby z uskladnennyamy. Kharkiv; 2015 Nov 5*. 2015. s. 210. [Ukranian]
9. Pasieshvili L, Tereshkin K, Tereshkin O. Influence of polymorphic options of the Vitamin D receptor gene on the formation of early of osteoporotic conditions witth the comorbidy of osteoarthritis and obesity in person of young age. *Orthopaedics open access ECronicon*. 2021; 12(3): 55-61.
10. Evdochkova TY, Savasteeva YG, Lesyukova VN, Selkyna VD, Snytsarenko EN, Rusalenko MG. Metabolycheskyi syndrom: rol abdomynalnogo ozhyrenyya v patogeneze insulynorezystentnosty [Metabolic syndrome: the role of abdominal obesity in the pathogenesis of insulin resistance]. *Problemy zdorovya i ekologyy.* 2015; 4(46): 55–59. [Russian]
11. Kovalenko VM, Shuba NM ,Eds. *Praktychni navychky v revmatologiyi* [Practical skills in rheumatology]. Navchalnyy posibnyk. K: MORION; 2008. 256 s. [Ukranian]

УДК 616.72-002-056.257-008.9-078

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРИТА И ОЖИРЕНИЯ

Пасиешвили Л.М., Литвинова А.М., Иванченко С. В., Карая Е. В., Голозубова Е. В., Диденко К. А.

Резюме. *Цель работы* - определить состояние липидного и углеводного обменов у больных с различными стадиями ожирения и установить их влияние на течение остеоартрита.

Объект и методы. В исследовании приняли участие 75 больных с остеоартритом, который протекал на фоне ожирения (основная группа). 50 пациентов имели проявления остеоартрита без изменений индекса массы тела и 37 практически здоровых лиц вошло в контрольную группу.

Все группы обследованных были репрезентативны по возрасту и полу. Рассчитывали антропометрические данные и индекс массы тела. Определяли состояние липидного обмена по показателям общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности, коэффициент атерогенности. Состояние углеводного обмена оценивали по наличию инсулинорезистентности через подсчет индекса HOMA.

Результаты. Большая часть населения планеты имеет избыточный вес или ожирение, причем такие изменения диагностируются не только среди лиц взрослой популяции, но и присущи лицам детского и подросткового возраста. Наличие ожирения сопровождается изменениями показателей всех видов обменов, способствует раннему формированию хронических заболеваний внутренних органов. Возникающие метаболические сдвиги в большинстве случаев рассматривают как проявление метаболического синдрома - первичной инсулинорезистентности, которую у больных с артритами связывают с нарушением действия инсулина на послерецепторном уровне, со значительным снижением мембранной концентрации специфических транспортеров глюкозы.

Сравнительный анализ показателей липидного метаболизма пациентов с избыточным весом со степенью ожирения I и II показал повышение показателей всех атерогенных классов по сравнению с контролем.

Выводы. Установлено, что наличие ожирения сопровождалось изменениями в показателях липидного и углеводного обменов, интерпретировали в качестве одного из факторов поражения хрящевой ткани. В качестве основы, которая объединяла все метаболические сдвиги, рассматривали первичную инсулинорезистентность. В генезе проявлений метаболического синдрома характеризовали особенности поражения опорно-двигательного аппарата.

Ключевые слова: ожирение, остеоартрит, гиперлипидемия, инсулинорезистентность.

UDC 616.72-002-056.257-008.9-078

Metabolic Components of the Combined Course of Osteoarthritis and Obesity

Pasiieshvili L. M., Litvynova A. M., Ivanchenko S. V., Karaia O. V., Holozubova O. V., Didenko K. A.

Abstract. According to statistics provided by the World Health Organization, in 2020 there will be about 2 billion adults, 41 million children under the age of 5 and 340 million children and adolescents aged 5 to 19 who are obese. It is proved that quite often obesity is a predictor of the formation of diseases of the musculoskeletal system.

The purpose of the study was to determine the state of lipid and carbohydrate metabolism in patients with different stages of obesity and to establish their influence on the course of osteoarthritis.

Materials and methods. The study involved 75 patients with osteoarthritis, which proceed on the background of obesity (main group). 50 patients had manifestations of osteoarthritis without changes in body mass index and 37 almost healthy individuals were included in the control group.

Anthropometric data and body mass index were calculated. The state of lipid metabolism was determined by indicators of total cholesterol, triglycerides, high, low and very low density lipoproteins, atherogenic factor. The rate of carbohydrate metabolism was assessed by the presence of insulin resistance by calculating the Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance index. Body mass index was calculated by the Kettle formula. Other anthropometric parameters were determined by measuring the volume of the thigh, waist volume and calculated the ratio of volume of the thigh to waist volume.

As markers of lipid metabolism we studied the content of total cholesterol, triglycerides, high-density lipoproteins, low-density lipoproteins and very low-density lipoproteins in the blood system with peroxide. The atherogenicity index was determined by the formula of Klimov A. M. Statistical analysis was performed using the software package «Statistica 10.0» and Excel 2010. To quantify the results, the results were presented as

the median with a quarterly interval [Q25%; Q75%] taking into account the lack of normal distribution. Quantitative and ordinal changes were compared using the Mann-Whitney test. The correlation was calculated using Spearman's rank correlations. In all procedures of statistical analysis, the significance level p was assumed to be equal to or less than 0.05 ($p < 0.05$).

Results and discussion. We divided the patients of the main group into subgroups depending on the body mass index: overweight patients with I and II obesity degree. The comparative analysis of indicators of lipid metabolism allowed to establish increase of indicators of all atherogenic classes in comparison with control. A statistically significant difference in the rate of total cholesterol was determined only in the case of its comparison between the group with elevated body weight and I degree of obesity.

Conclusion. In patients with osteoarthritis, occurring on the background of overweight or obesity, there are shifts in lipid and carbohydrate metabolism, which contribute to metabolic disorders in the body and, in particular, cartilage as a type of connective tissue.

Patients with isolated osteoarthritis also have hyperlipidemia and in some cases insulin resistance, which is a negative basis for the progression of the pathological process. One of the factors in the progression of osteoarthritis in obese patients can be considered the activation of free radical oxidation of lipids, which occurs both as a result of osteoarthritis and the presence of concomitant pathology.

Keywords: obesity, osteoarthritis, hyperlipidemia, insulin resistance.

ORCID and contributionship:
Ludmila M. Pasiieshvili : 0000-0001-7527-782X [A, F]
Anastasiia M. Litvynova : 0000-0002-4229-3871 [B,C,D]
Svetlana V. Ivanchenko : 0000-0001-8721-2724 [D]
Olena V. Karaia : 0000-001-7954-1958 [D]
Olena V. Holozubova : 0000-0001-8032-9479 [D]
Katerina A. Didenko : 0000-0002-7234-3649 [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
Anastasiia M. Litvynova
Kharkiv National Medical University
Department of General Practice – Family Medicine
4, Nauky Avenue, Kharkiv 61022, Ukraine
tel: +380956861076, e-mail: n.litvynova@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/jmbs06.05.226
УДК 616.284-002-072-085
Потяженко М. М.[1], Мінцер О. П.[2], Невойт Г. В.[1]

ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ІМПЕДАНСОМЕТРІЯ ЯК СКЛАДОВА ЗАГАЛЬНО-КЛІНІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ЗАДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ СКЛАДУ ТІЛА У ХВОРИХ НА НЕІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

[1]Полтавський державний медичний університет, Україна
[2]Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

Мета дослідження – оцінити клінічну доцільність і показники інструментальної імпедансометрії у хворих із різними етапами серцево-судинного континууму задля підвищення в Україні ефективності заходів із попередження та лікування неінфекційних захворювань шляхом удосконалення їх діагностики та профілактики завдяки впровадження у медичну практику сучасних наукоємних технологій.

Матеріал та методи. Відкрите, нерандомізоване, контрольоване дослідження було виконане на моніторі складу тіла BF 500 (модель HBF-500-E, Omron Healthcare, Японія) у 186 функціонально здорових осіб (контроль; у 75 респондентів-професійних спортсменів (група К1), у 111 респондентів-лікарів-інтернів (група К2)) та у 253 хворих на неінфекційні захворювання (основна). Хворі були розподілені на чотири підгрупи (Пг1, Пг2, Пг3, Пг4) в залежності від стадії серцево-судинного континууму.

Результати. Встановлено невідповідність до норми складу тіла у 83% респондентів групи К2 (дефіцит відсоткового вмісту м'язів, передожиріння у 23%, ожиріння – у 6%, вісцеральне ожиріння - у 5% респондентів) та у 100% хворих із наявністю у них розладів жирового обміну і дефіциту відсоткового вмісту м'язів - у 85%, 91%, 89%, 88% хворих Пг1, Пг2, Пг3, Пг4 основної групи із вірогідною відмінністю до контролю. У клінічній оцінці складу тіла пропонується акцентувати увагу не лише на показниках надлишкового вмісту жиру, але й на відсотковому вмісті м'язів як додатковому показнику відображення рівня метаболічного і функціонального стану людини, невідповідність якого до норми є свідченням про неадекватність процесів перебігу основного обміну.

Висновки. Інструментальна імпедансометрія виявляє клінічну значимість і повинна стати обов'язковим методом об'єктивного обстеження. Склад тіла хворих на неінфекційні захворювання характеризується наявністю збільшення енерговитрат основного обміну, загальним і вісцеральним ожирінням, дефіцитом м'язової маси, які зростають при прогресуванні серцево-судинного континууму.

Ключові слова: імпедансометрія, неінфекційні захворювання, загальне клінічне обстеження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом ініціативної науково-дослідної роботи «Розробка алгоритмів і технологій запровадження здорового способу життя у хворих на неінфекційні захворювання на підставі вивчення функціонального статусу», № держ. реєстрації 0121U108237.

Вступ. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я щорічно неінфекційні захворювання (НІЗ) стають причиною смерті 41 млн осіб, з них - 15 млн людей, які не досягли віку старості (WHO, 2014-2020). В Україні за інформацією Круглого столу Верховної Ради на тему «Перемогти смерть: ключові чинники, що впливають на тривалість життя українців» від 10 червня 2019 року визначено, що щорічно від НІЗ помирає понад 400 тисяч українців (у середньому щодня більше 1 тисячі осіб). НІЗ як фонова патологія погіршує якість життя, збільшує ризик тяжкого перебігу і летальних наслідків від інших захворювань, таких як коронавірусна інфекція ковід-19, становить значну соціально-економічну проблему за рахунок смертності осіб працездатного віку. Тому важливим стратегічним питанням охорони здоров'я в України залишається завдання подальшої оптимізації ведення хворих на НІЗ [1-3].

В зв'язку із необхідністю підсилення заходів із профілактики і ранньої діагностики НІЗ для первинних ланок доречним залишається питання запровадження сучасних наукоємних інструментальних методик, які можуть сприяти виявленню і стратифікації факторів ризику НІЗ, надати можливість об'єктивної кількісної оцінки рівня здоров'я пацієнта і сприяти саме підсиленню первинної профілактики НІЗ, контролю над ефективністю заходів здорового способу життя та персоніфікованих підходів до пацієнтів відповідно до перспективних сучасних світових моделей охорони здоров'я, зокрема 4П-медицини. Слід зазначити, що для персоніфікованої роботи із пацієнтом лікарю-клініцисту обов'язково необхідно мати можливість об'єктивно оцінити склад його тіла. За наявних відхилень у складі тіла людина вже не є здоровою, а перебуває у доклінічному преморбідному періоді – у стані формування факторів ризику серцево-судинного континууму (ССК). В зазначеному аспекті

використання інструментальної імпедансометрії являється методом саме для об'єктивного дослідження поточного складу тіла, виявлення ранніх предикторів НІЗ і перспективною методикою для обов'язкового виконання під час загально-клінічного обстеження на першому і другому етапах надання терапевтичної допомоги [4-8].

До відбуття третьої науково-технічної революції клінічна медицина в оцінці складу тіла могла спиратись виключно на антропометричні методи у різних модифікаціях статистичної обробки. З появою рентгенологічних і радіологічних методик з'явилась можливість неінвазійного прижиттєвого визначення складу тіла у нормі. Вартісність, технічна складність, рентгенологічне навантаження на організм пацієнта наклали суттєве обмеження на їх використання у широкій практиці, залишивши їх у якості суто наукових методів дослідження. Задача прижиттєвого визначення складу тіла стала вирішеною із появою приладів, що здатні об'єктивно визначати склад тіла людини на підставі фізичного феномену – різниці електропровідності й електричного опору у тканин із різною структурою і вмістом жиру. Згодом була доведена їх клініко-діагностична цінність, валідність у обстеженні людського тіла, здійснена сертифікація як медичного обладнання в Україні. Однак їх використання продовжує залишатись досить обмеженим. Одними із головних причин цього можна вважати відсутність чітких методологічних розробок по використанню зазначених приладів, а також неоціненність клінічного значення результатів імпедансометрії лікарями практичної ланки [5, 8-11].

Мета дослідження – оцінити клінічну доцільність і показники інструментальної імпедансометрії у хворих із різними етапами ССК задля підвищення в Україні ефективності заходів із попередження та лікування НІЗ шляхом удосконалення їх діагностики та профілактики завдяки впровадження у медичну практику сучасних наукоємних технологій.

Матеріал та методи дослідження. Відкрите, нерандомізоване, контрольоване дослідження було виконане на базі навчально-практичного центру біофотоніки і валеології кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів навчально-наукового інституту післядипломної освіти Української медичної стоматологічної академії (з 01.05.2021 року – Полтавський державний медичний університет) та фізіотерапевтичного відділення комунальне підприємство «Обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради». Інструментальна імпедансометрія була виконана в межах фрагментів дослідження у 186 функціонально здорових осіб (контрольна – група К), а саме у 75 респондентів, які професійно займаються спортом (група К1), у 111 респондентів-лікарів-інтернів, що не займаються систематично спортом (група К2), у 253 хворих на НІЗ (основна – група О). Відповідно до стадії ССК хворі на НІЗ розподілялись на підгрупи з урахуванням класифікації Американського коледжу і Американської асоціації серця (2001) [12]: підгрупа 1 (n=70; середній вік - 46,2±9,7 років; медіана віку – 49 (20;65) років; 22 (32%) чоловіки) із стадією А (Пг1) – формування факторів ризику; підгрупа 2 (n=69; середній вік - 57,6±13,7 років; медіана віку – 60 (23;82) років; 28 (41%) чоловіки) із стадією В-С (Пг2) – наявна серцево-судинна патологія із нетривалим катамнезом (до 5 років), без верифікованих ускладнень з боку органів-мішеней; підгрупа 3 (n=72; середній вік - 62,7±11,6 років; медіана віку – 62 (44;87) років; 54 (75%) чоловіки) із стадією С-D (Пг3) – наявна серцево-судинною патологією із тривалим катамнезом (понад 5 років), з ускладненням збоку органів-мішеней (транзиторна ішемічна атака, гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК), інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі). Підгрупу 4/порівняння (n=43; середній вік -62,8±10,6 років; медіана віку – 63 (38;80) років; 35 (81%) чоловіки) склали хворі на НІЗ із стадією С-D (ПГ4), у яких дослідження було здійснено в ході лікування ІХС: ІМ у підгострій стадії [5].

Для дослідження використовували сертифікований в Україні медичний прилад – монітор складу тіла Омрон HBF-500-E (Омрон, Японія). Приладом HBF-500-E передбачена об'єктивна фіксація наступних параметрів складу тіла для респондентів жіночої та чоловічої статі віком від 10 до 80 років: ваги тіла до 120 кг; індексу маси тіла (ІМТ) в діапазоні зросту від 100,0- 199,5 см; відсоткового вмісту жиру (ВВЖ) в діапазоні 5,0-60,0% з кроком 0,1%; рівня вісцерального жиру (РВЖ) на 30-ти рівнях з кроком 1 рівень; відсоткового вмісту м'язів (ВВМ) в діапазоні 5,0-50,0% з кроком 0,1%; основного обміну (ОО) в діапазоні 385-5000 ккал [13].

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., та схвалено етичною комісією УМСА. 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.

Для визначення статистичної значущості відмінностей між групами використовували непараметричний ранговий критерій - тест Манна-Уітні. Відмінності вважали суттєвими при $p < 0,05$. Отримані дані були представлені у вигляді середніх

значень із середньою похибкою (M±m) та медіани и персентілів [25;75]. Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного пакету Prism 5.0.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами інструментальної імпедансометрії було встановлено невідповідність до норми складу тіла у 92 (83%) респондентів групи К2 з наявністю у них доклінічних розладів жирового обміну і метаболічного стану, дефіциту ВВМ та діагностовано невідповідність до норми складу тіла у 253 (100%) хворих групи О із наявністю у них значних розладів жирового обміну і метаболічного стану організменного рівня, які не було діагностовано клінічно, дефіциту ВВМ. При груповому аналізі показники у групі О достовірно відрізнялися (p<0,0001) від всіх показників жирового обміну (ІМТ, ВВЖ, РВЖ) та загального метаболізму (ВВМ, ОО) порівняно до відповідних параметрів груп К1 та К2 (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Результати імпедансного моніторування складу тіла за групами

Показник	Група К1, n=75	Група К2, n=111	Група О, n=253
Вага, кг	71,44±8,12	76,89±7,30	81,84±18,62
ІМТ	21,56±2,72	23,30±4,17	31,4±16,94 [2,3]
ВВМ, %	40,94±5,68	34,23±6,16[1]	29,09±6,54 [2,3]
ВВЖ, %	14,67±2,74	25,36±8,57[1]	31,86±12,34[2,3]
РВЖ, рівень	4,17±1,09	4,92±2,70	12,41±9,76[2,3]
ОО, ккал	1762±77	1542±258	1689±274

Примітки: [1] - різниця достовірна при p<0,0001 між показниками К1, К2 групами; [2] - різниця достовірна при p<0,0001 між показниками К1 та О групами; [3] - різниця достовірна при p<0,05 між показниками К2 та О групами

За ІМТ передожиріння було діагностовано у 25 (23%) респондентів групи К2, у 21 (30%) Пг1, у 21 (31%) Пг2, у 21 (30%) Пг3, у 16 (37%) Пг4 хворих групи О; ожиріння– у 6 (6%) респондентів групи К2, у 22 (32%) Пг1, у 21 (31%) Пг2, 14 (2%) Пг3, 15 (35%) Пг4 хворих групи О. Отримані середні показники ІМТ у підгрупах групи О булу вірогідно нижче від контролю: Пг1 - 29,14±19,69 із медіаною 25,8 [22,3; 31,23]; Пг2 - 31,6±19,52 із медіаною 28,7 [24,6; 32,75]; Пг3 - 29,86±5,37 із медіаною 29,7 [26; 33,3]; Пг4 - 29,18±5,12 із медіаною 28,2 [24,9; 31,9] проти К1 - 22,53±2,61 із медіаною 22,4 [21,5; 23,2] та К2 - 23,54±3,74 із медіаною 23,2 [21,2; 25,3] (p<0,001) при нормі 18,5-24,9. При цьому показник ІМТ між К1 і К2 та між Пг1 та Пг3 та Пг4 вірогідно відрізнялись (p<0,001), що може свідчить як про залежність жирового обміну і відповідно метаболічного стану від рівня систематичної фізичної активності, так і про поступовість формування розладів при прогресуванні ССК та коморбідності.

За ВВЖ передожиріння було діагностовано у 11 (15%) та у 31 (28%) респондентів групи К1 та К2 відповідно та у 12 (17%) Пг1, у 21 (31%) Пг2, у 14 (21%) Пг3, у 15 (37%) Пг4 хворих групи О відповідно; ожиріння– у 8 (8%) респондентів групи К2, у 26 (37%) Пг1, у 34 (48%) Пг2, у 41 (56%) Пг3, у 22 (51%) Пг4 хворих групи О відповідно. Середні показники ВВЖ у підгрупах групи О та К2 булу вірогідно нижче від К1: К2 - 25,36±8,54% із медіаною 25,35 [18,58; 31,42], Пг1 - 30,73±11,27% із медіаною 32 [19,9; 39,6], Пг2 - 32,99±9,57% із медіаною 33,5 [27,45; 39,15], Пг3 - 29,66±9,59% із медіаною 29,6 [22,5; 35,23], Пг4 – 28,48±8,37% із медіаною 28,4 [22,1; 33,2] проти К1 - 15,32±3,87% із медіаною 15,8 [12,4; 18,5] (p<0,001) при нормі у жінок 20-39 років – 21-32,9%, 40-59 років – 23-33,9%, 60-79 років – 24-35,9%, у чоловіків 20-39 років – 8-19,9%, 40-59 років – 11-21,9%, 60-70 років – 13-24,9%, а у Пг2 та Пг3 вірогідно відрізнялись від К2. Зазначене може свідчить про залежність вмісту жиру у тілі, жирового обміну і відповідно метаболічного стану від рівня систематичної фізичної активності та прогресування ССК і коморбідності при НІЗ. При цьому тенденція зменшення показнику ВВЖ у Пг3 і Пг4 може бути частково пояснена тим, що у дослідження увійшли хворі із ускладненим ССК, які вижили після ІМ або ГПМК (тобто не виключно, що вони мали більш оптимальні показники складу тіла на відміну від померлих осіб внаслідок ускладнень ССК, змінили свій спосіб життя відповідно до рекомендацій лікарів, тощо).

За показником РВЖ був виявлений патологічний розподіл внутрішнього жиру у 5 (5%) респондентів групи К2, у 24 (35%) Пг1, у 39 (56%) Пг2, 43 (60%) Пг3, 33 (77%) Пг4 хворих групи О зі зростанням кількості випадків і ступеня вісцерального ожиріння відповідно прогресуванню ССК і коморбідності. Отримані середні показники РВЖ у підгрупах групи О булу вірогідно нижче від контролю: Пг1 - 8,24±4,5 рівень із медіаною 7,5 [5; 10]; Пг2 - 11,71±5,75 рівень із медіаною 10 [7; 14,5], Пг3 - 12,79±5,37 рівень із медіаною 12 [9; 16,8]; Пг4 - 12,42±4,56 рівень із медіаною 11 [9; 16] проти К1 - 4,16±1,16 рівень із медіаною 4 [4; 5] и К2 - 4,92±2,7 рівень із медіаною 4 [3; 6] (p<0,001) при нормі 1-9 рівнів. Зазначене свідчить про зростання кількості випадків і виразності абдомінального/вісцерального ожиріння відповідно як до зниження рівня фізичної активності, так і до прогресування ССК і зростання коморбідності та збігається із даними літератури стосовно вісцерального ожиріння як патогенетичного фактору розвитку серцево-судинних захворювань та ССК [14-16]. Тенденція зниження РЖ у Пг4 підгрупі може мати аналогічне пояснення, що і показник РЖ.

При системному аналізі відмічалось зростання кількості випадків, ступеня ожиріння відповідно до ССК та ступеня коморбідності, для якого була характерна прямопропорційна динаміка зростання виразності до прогресування ССК і коморбідності (**рис. 1а**).

Зниження показників у Пг4 підгрупі може пояснюватись складом групи, до якої увійшли хворі, що перенесли ІМ і вижили, оскільки згідно дизайну дослідження їх обстеження відбувалось вже у підгострому періоді – тобто групу склали хворі, що мали кращі метаболічні показники, які забезпечили їм задовільний прогноз виживання після ускладнення ССК.

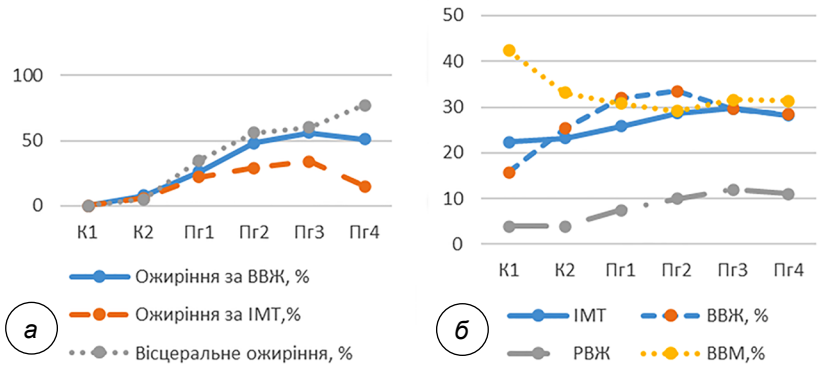


Рис. 1 – Графічне відображення за показами монітору складу тіла Омрон HBF-500-E у групах дослідження в залежності від етапу ССК та рівня коморбідності:

а – динаміки кількості випадків ожиріння, що діагностовано за ВВЖ, ІМТ, РВЖ; *б* – динаміки медіан показників складу тіла

За результатами інструментальної імпедансометрії було встановлено невідповідність до норми складу тіла за ВВМ у 2 (3%) й у 92 (83%) респондентів групи К1 та К2 відповідно та у 60 (85%) Пг1, у 60 (91%) Пг2, у 64 (89%) Пг3, у 38 (88%) Пг4 хворих групи О. Встановлення зниження ВВМ у групі К2 не мало гендерних відмінностей і ВВМ вірогідно був нижчий за показник у групі К1: 34,23±6,16% із медіаною 33,1 [29; 40] проти 41,6±6,98% із медіаною 42,3 [40; 44,05] (p<0,0001) при відповідній віковій нормі жінок 20-29 років – 34-39%, 30-39 років – 33-39%, 40-49 років – 31-36%, 50-59 років – 29-34%, 60-69 років – 28-33%, 70-100 років – 27-32%, чоловіків 20-29 років – 42-54%, 30-39 років – 41-52 років, 40-49 років – 40-50%, 50-59 років – 39-48 років, 60-69 років – 38-47%. Встановлений дефіцит м'язової маси у підгрупах хворих на НІЗ був нижчий від вікових показників норми, що було враховано при персональному аналізі, та вірогідно нижчий від показників груп контролю: Пг1 - 30,42±6,09% із медіаною 30,8 [24,95; 35,25]; Пг2 - 29,86±4,67% із медіаною 29,1 [26,2; 33,75]; Пг3 - 30,99±5,19 із медіаною 31,6 [26,8; 34,5]; Пг4 - 31,25±4,77 із медіаною 31,4 [27; 34,5]. Зазначене може свідчить про наявність прямої залежності між зростанням дефіциту м'язової маси і прогресуванням ССК при НІЗ.

Системний аналіз медіан показників складу тіла за результатами імпедансометрії у групах дослідження продемонстрував наявну динаміку кожного показника відповідно до етапу ССК та рівня коморбідності: ІМТ – зростання із відносною стабілізацією на стадії наявного ССК; ВВЖ – зростання із відносною стабілізацією на стадії наявного ССК і відносної регресії у хворих із ускладненим ССК, що мали перспективний прогноз щодо виживання; РВЖ – зростання із відносною стабілізацією на стадіях наявного і ускладненого ССК; ВВМ – зменшення починаючи із доклінічної стадії формування факторів ризику із стабілізацією на стадії ССК і ускладненого ССК (**рис. 1б**).

У хворих на НІЗ у підгрупах наявного і ускладненого ССК розраховані енергетичні потреби за даними імпедансометрії були вірогідно вище, ніж у функціонально здорових осіб групи К2: Пг2 - 1697±254 ккал із медіаною 1648 [1491; 1857], Пг3 - 1768±312 ккал із медіаною 1699 [1569; 1962], Пг4 - 1724±181 ккал із медіаною 1678 [1631; 1824] проти К2 - 1542±258 ккал із медіаною 1468 [1325; 1761] (p<0,001). Зазначене збільшення показнику ОО підтверджувало наявність системних метаболічних розладів при НІЗ і збільшення енерговитрат за рахунок надлишкової ваги і патології обмінів речовин. У професійних спортсменів групи К1 наявна вірогідна відмінність від респондентів К2 і хворих Пг1 може бути пояснення більш високим рівнем енерговитрат за рахунок постійного тренувального процесу: К1 - 1746±72 ккал із медіаною 1734 [1700; 1797] проти Пг1 - 1587±246 ккал із медіаною 1583 [1390; 1737] (p<0,001).

Відповідно до сучасної наукової позиції ожиріння являється одним із провідних факторів ризику формування і прогресування серцево-судинних захворювань. Отримані нами результати щодо зростання випадків і ступеня ожиріння при прогресуванні ССК збігаються із багатьма роботами у цьому напрямку і підтверджують принципову клінічну доцільність персоніфікованого визначення складу тіла із оцінкою загального і вісцерального ожиріння [15-17]. Однак нами у клінічній оцінці складу тіла вперше пропонується акцентувати увагу не лише на показниках надлишкового вмісту жиру, але й на ВВМ як додатковому показнику відображення рівня метаболічного і функціонального стану людини. З позиції нових системно-медичних уявлень м'язи являються «енергетичною станцією» організменного рівня - основним місцем перетворення хімічної

енергії у механічну та інші види енергії (теплову/інфрачервоне випромінювання, акустичну). Тому навіть за відсутності клінічних і лабораторних ознак НІЗ невідповідність ВВМ до норми є свідченням про неадекватність процесів перебігу ОО і являється новим раннім предиктором виникнення НІЗ. При цьому даний параметр об'єктивно можливо визначити виключно методом інструментальної імпендансометрії.

Висновки. Інструментальна імпедансометрія виявляє значну клінічну значимість (100% верифікація розладів складу тіла), дозволяє виявляти ранні предиктори неінфекційних захворювань (вісцеральне ожиріння, відсотковий дефіцит м'язової маси), рівень становлення здорового способу життя і повинна стати обов'язковим методом об'єктивного обстеження задля ранньої доклінічної діагностики НІЗ та реалізації персоніфікованих профілактично-лікувальних заходів. Склад тіла хворих на НІЗ за даними інструментальної імпедансометрії характеризується наявністю збільшення енерговитрат основного обміну, загальним і вісцеральним ожиріння, дефіцитом м'язової маси, ступінь і кількість випадків яких зростає відповідно прогресуванню ССК, відображає системність і взаємозв'язок перебігу енергетичних процесів обміну речовин при НІЗ.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним являється розробка методичних рекомендацій по використанню інструментальної імпедансометрії як складової загально-клінічного обстеження задля визначення складу тіла у хворих на неінфекційні захворювання у практичній охороні здоров'я.

References

1. WHO. Noncommunicable diseases. 2021. Available from: http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases
2. Potyazhenko MM, Nevoit AV. Neynfektsyonnye zabolevanyya: poysk alternatyvnykh reshenyy problemy s byofyzycheskykh pozytsyy [Non-infectious diseases: search for alternative solutions to biophysical positions]. *Praktykuyuchiy likar*. 2019;1:57-62. [Russian]
3. Kruglyy stil Verkhovnoyi Rady na temu «Peremogty smert: klyuchovi chynnyky, shcho vplyvayut na tryvalist zhyttya ukrayintsiv» vid 10 chervnya 2019 roku. [Round Table of the Verkhovna Rada on the topic "Defeat death: key factors influencing the life expectancy of Ukrainians" of 10 June 2019]. 2019. [Ukrainian]. Available from: https://rada.gov.ua/print/172805.html
4. Nevoit GV. Otsinka klinichnoyi efektyvnosti sposobu vyznachennya personifikovanoyi korektsiyi stylyu zhyttya patsiyentiv ta novi perspektyvni predyktory neinfektsiynykh zakhvoryuvan [Evaluation of clinical efficiency of a method for determining personalized lifestyle correction of patients and new promising predictors of non-infectious diseases]. *Ukr Terapevt Zh.* 2021; 1: 20-25. [Ukrainian]. doi: http://doi.org/10.30978/UTJ2021-1-2
5. Mintser OP, Semenets VV, Potiazhenko MM, Podpruzhnykov PM. The study of the electromagnetic component of the human body as a diagnostic indicator in the examination of patients with Non-communicablediseases: problem statement. *Wiad Lek.* 2020;6(73):1279-1283. PMID: 32723969. doi: 10.36740/WLek202006139
6. Popovych VI. Medytsyna «4R» yak osnova novoyi systemy okhorony zdorov'ya [Medicine „4P" as the basis of a new health system]. 2021. [Ukrainian]. Available from: https://health-ua.com/
7. Nevoit GV, Potiazhenko MM, Mintser OP, Ignatenko NI, Kabernik YuA. Bioelectrical impedance determining body composition and hardware-software recording of heart rate variability during an Objective Structured Clinical Examination as a diagnostic tool. *World Med Biol*. 2020 2:89-93. doi: 10.26724/2079-8334-2020-2-72-89-93
8. Drapkyna OM, Kupreyshvyly LV, Fomyn VV. Kompozytsyonnyy sostav tela y ego rol v razvytyy metabolycheskykh narushenyy y serdechno-sosudystykh zabolevanyy [Composite composition of the body and its role in the development of metabolic disorders and cardiovascular diseases]. *Kardyovask Terap Profyl*. 2017;16(5):81-85. [Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2017-5-81-85
9. Potyazhenko MM, Nevoit AV. Innovatsiyni metodyky ob'yektyvnogo obstezhennya z komp'yuternym testuvannyam v evolyutsiyi registratsyiyi fizychnykh fenomeniv likarem terapevtychnogo profilyu: istoriya, realnist, perspektyvy [Innovative methods of objective examination with computer testing in the evolution of the registration of physical phenomena by physician therapeutic profile: history, reality, prospects]. *Medychna informatyka ta inzheneriya*. 2018;4:58-65. [Ukrainian]
10. Potjagenko M, Nevoit A, Sokoluk N, Nevoit M, Ozarchuk L. Bioelectrical impendance method of body composition assessment in algorithm and technologies of healthy lifestyles implementation for prevention and control of Non-Communicable Diseases in the family physician practive. *Achiev Clin Exp Med*. 2017;2:115-117.
11. Ballesteros-Pomar M, Calleja-Fernández A, Diez-Rodríguez R, Vidal-Casariego A, Blanco-Suárez M. Comparison of different body composition mesurements in severely obese patients in the clinical setting. *Nutr Hosp*. 2012;27(5):1626-1630.
12. Dzau VJ, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J.* 1991;121;1244–1263. doi: 10.1016/0002-8703(91)90694-d

13. *BF500 Body Composition Monitor Instruction Manual*. Omron Healthcare; 2009. 281-322.
14. Lavie CJ, De Schutter A, Patel D, Artham SM, Milani RV. Body Composition and Coronary Heart Disease Mortality - An Obesity or a Lean Paradox? *Mayo Clin Proc*. 2011;86(9):857-864. PMID: 21878597 PMCID: PMC3257992. doi: 10.4065/mcp.2011.0092
15. De Schutter A, Lavie CJ, Gonzalez J, Milani RV. Body Composition in Coronary Heart Disease: How Does Body Mass Index Correlate With Body Fatness? *Ochsner J*. 2011;11(3):220-225.
16. Socha M, Wronecki K, Sobiech KA. Gender and age-dependent differences in body composition changes in response to cardiac rehabilitation exercise training in patients after coronary artery bypass grafting. *Ann Agric Environ Med*. 2017;24(3):517–521. PMID: 28954501. doi: 10.5604/12321966.1230731
17. Larsson SC, Bäck M, Rees JMB, Mason AM, Burgess S. Body mass index and body composition in relation to 14 cardiovascular conditions in UK Biobank: a Mendelian randomization study. *Eur Heart J*. 2020;41(2):221-226. PMID: 31195408 PMCID: PMC6945523. doi: 10.1093/eurheartj/ehz388

УДК 616.284-002-072-085

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ИМПЕДАНСОМЕТРИЯ КАК СОСТАВЛЯЮЩАЯ ОБЩЕГО КЛИНИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОСТАВА ТЕЛА У БОЛЬНЫХ С НЕИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Потяженко М. М., Мінцер О. П., Невойт А. В.

Резюме. *Цель* исследования - оценить клиническую целесообразность и показатели инструментальной импедансометрии у больных на различных этапах сердечно-сосудистого континуума для повышения в Украине эффективности мероприятий по предупреждению и лечения неинфекционных заболеваний путем усовершенствования их диагностики и профилактики благодаря внедрению в медицинскую практику современных наукоемких технологий.

Материалы и методы. Открытое, нерандомизированное контролируемое исследование было выполнено с оценкой обследования на мониторе состава тела BF 500 (модель HBF-500-E, Omron Healthcare, Япония) у 186 функционально здоровых лиц (контроль; у 75 респондентов профессиональных спортсменов (группа К1), у 111 респондентов-врачей-интернов (группа К2)) и у 253 больных неинфекционными заболеваниями (основная). Больные были разделены на четыре подгруппы (Пг1, Пг2, Пг3, Пг4) в зависимости от стадии сердечно-сосудистого континуума.

Результаты. Диагностировано несоответствие нормы состава тела у 83% респондентов группы К2 (дефицит процентного содержания мышц, предожирение у 23%, ожирение - у 6%, висцеральное ожирение - у 5% респондентов) и у 100% больных, с наличием у них расстройств жирового обмена и дефицита процентного содержания мышц - у 85%, 91%, 89%, 88% больных ПГ1, ПГ2, ПГ3, ПГ4 основной группы с достоверной разницей с контролем. В клинической оценке состава тела предлагается акцентировать внимание не только на показателях избыточного содержания жира, но и на процентном содержании мышц как дополнительному показателю отображения уровня метаболического и функционального состояния человека, несоответствие которого до нормы свидетельствует о неадекватности процессов течения основного обмена.

Выводы. Инструментальная импедансометрия клинически значима и должна стать обязательным методом объективного обследования. Состав тела больных неинфекционными заболеваниями характеризуется наличием общего и висцерального ожирения, дефицита мышечной массы, увеличением энергозатрат основного обмена, которые возрастают при прогрессировании сердечно-сосудистого континуума.

Ключевые слова: импедансометрия, неинфекционные заболевания, общее клиническое обследование.

UDC 616.284-002-072-085

Instrumental Impedance Measurement as a Component of an Objective Structured Clinical Examination to Determine Body Composition in Patients with Non-Communicable Diseases

Potiazhenko M. M., Mintser O. P., Nevoit G. V.

Abstract. *The purpose of the study* is to assess the clinical feasibility and indicators of instrumental impedance measurement in patients who are at various stages of the cardiovascular continuum, in order to increase the effectiveness of measures for the prevention and treatment of non-communicable diseases in Ukraine by improving the diagnosis and prevention of non-communicable diseases through the introduction of modern science-intensive technologies into medical practice.

Materials and methods. An open, non-randomized controlled study was performed with the assessment of examination on a BF 500 body composition monitor (model HBF-500-E, Omron Healthcare, Japan) in 186

functionally healthy individuals (control; in 75 respondents of professional athletes (group K1), in 111 respondents – intern doctors (group K2)) and in 253 patients with non-communicable diseases (main group). The patients were divided into four subgroups (Pg1, Pg2, Pg3, Pg4) depending on the stage of the cardiovascular continuum.

Results and discussion. Non-compliance with the norm of body composition was found in 83% of respondents in group K2 and in 100% of patients. 83% of people were deficient in muscle, 23% had preobesity, 6% were obese, and 5% had visceral obesity. Overweight by body mass index was in 30% of Pg1 patients, in 31% of Pg2 patients, in 30% of Pg3 patients, in 37% of Pg4 patients and obesity was in 32% of Pg1 patients, in 31% of Pg2 patients, in 25% of Pg3 patients, in 35% of Pg4 patients. Overweight in the percentage of fat was diagnosed in 17% of Pg1 patients, in 31% of Pg2 patients, in 21% of Pg3 patients, in 37% of Pg4 patients; obesity was in 37% of Pg1 patients, in 48% of Pg2 patients, in 56% of Pg3 patients, in 51% of Pg4 patients. Visceral obesity was diagnosed in 35% of Pg1 patients, in 56% of Pg2 patients, in 60% of Pg3 patients, in 77% of Pg4 patients. Deficiency of muscle percentage was found in 85% of Pg1 patients, in 91% of Pg2 patients, in 89% of Pg3 patients, and in 88% of Pg4 patients.

Conclusion. Instrumental impedance measurement shows clinical significance and should become a mandatory method of Objective Structured Clinical Examination. The body composition of patients with non-communicable diseases is characterized by an increase in energy expenditure of the main metabolism, general and visceral obesity, muscle deficiency. The degree and number of cases of violation of body composition increases with the progression of the cardiovascular continuum.

Keywords: impedance measurement, non-communicable diseases, Objective Structured Clinical Examination.

ORCID and contributionship:
Maksim M. Potiazhenko : 0000-0001-9398-1378 [E, F]
Ozar P. Mintser : 0000-0002-7224-4886 [E, F]
Ganna V. Nevoit : 0000-0002-1055-7844 [A, D, 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
Ganna V. Nevoit
Poltava State Medical University,
Department of Internal Diseases and Emergency Medicine,
23, Shevchenko Str., Poltava 36011, Ukraine
tel: +380509357545, e-mail: umsainua@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/jmbs06.05.233
УДК 616.37-002.2-06:616.441-008.64:612.115.1
Раца В. В., Федів О. І.

ОСОБЛИВОСТІ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ ТА ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПЛАЗМИ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ, ПОЄДНАНИМ З ГІПОТИРЕОЗОМ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Мета – провести аналіз стану протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з гіпотиреозом.

Матеріал та методи. В даному дослідженні взяли участь 105 осіб, з них 1 групу склали хворі на хронічний панкреатит (n=27), 2 групу - хворі на гіпотиреоз (n=30), 3 групу - хворі на хронічний панкреатит, поєднаний із гіпотиреозом (n=28), 4 групу - практично здорові особи (n=20). Стан фібринолітичної активності плазми крові досліджували за лізисом азофібрину з наступним визначенням сумарної фібринолітичної активності, неферментативної фібринолітичної активності та ферментативної фібринолітичної активності. Оцінку стану системи протеолізу вивчали за лізисом азоальбуміну (розпад низькомолекулярних білків), азоказеїну (розпад високомолекулярних білків) та азоколу (розпад колагену).

Результати дослідження. При аналізі результатів дослідження спостерігалось вірогідне зростання лізису азоальбуміну в 1,89, 1,96 та 2,16 раза ($p<0,05$) у 1, 2, 3 групах порівняно з групою практично здорових осіб. У пацієнтів із хронічним панкреатитом та гіпотиреозом відзначалася найбільш виражена деградація низькомолекулярних білків, яка була на 13,86 % та 9,75% ($p<0,05$) вищою, ніж у першій та другій групі. Показники лізису азоказеїну на 52,48%, 56,35% та на 95,03% ($p<0,05$) виявлено у 1, 2, 3 групі порівняно з практично здоровими особами. Лізис азоказеїну був вищим на 27,89 % та 24,73% ($p<0,05$) у пацієнтів із хронічним панкреатитом, поєднаним із гіпотиреозом, ніж в пацієнтів 1 та 2 групи. Лізис азоколу був вірогідно вищим на 10,85 %, 12,05%, 16,87%, ($p<0,05$) у 1, 2, 3 групі порівняно з практично здоровими особами. У пацієнтів із коморбідною патологією спостерігалось зростання лізису азоколу на 5,3 % та 4,3 % ($p<0,05$) при порівнянні з першою та другою групами. Сумарна фібринолітична активність плазми крові була на 8,3%, 6,7%, 16,26% ($p<0,05$) нижчою у хворих 1, 2, 3 групи порівняно із практично здоровими особами. Неферментативна фібринолітична активність плазми крові була на 44,89%, 49,64%, 66,27% вищою у 1, 2 та 3 групі, ніж у практично здорових осіб. Ферментативна фібринолітична активність плазми крові була на 44,28 %, 42,25%, 90,57% ($p<0,05$) нижчою у 1, 2, 3 групі порівняно з групою практично здорові особи ($p<0,05$). Відзначалось зниження рівня ферментативної фібринолітичної активності плазми крові на 32,07% та 33,96% ($p<0,05$) у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний із гіпотиреозом при порівнянні з учасниками 1 та 2 групи без коморбідної патології.

Висновки. Встановлено найбільш виражені зміни протеолітичної (зростання лізису азоальбуміну, азоказеїну, азоколу) та фібринолітичної (зниження сумарної, неферментативної та ферментативної) активності плазми крові у пацієнтів із хронічним панкреатитом, поєднаним із гіпотиреозом.

Ключові слова: хронічний панкреатит, гіпотиреоз, фібриноліз, протеоліз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету «Шляхи оптимізації діагностики та лікування патології органів травлення, поєднаної із захворюваннями інших внутрішніх органів», № державної реєстрації 0107U004051.

Вступ Поліморбідність визнано загальносвітовою проблемою сучасної медичної науки, а її дослідження є одним із найважливіших шляхів вдосконалення індивідуального підходу до лікування пацієнтів із поєднаною патологією та може покращити масштабні соціально-економічні наслідки на популяційному рівні [1]. У цьому контексті виникає потреба дослідження коморбідності патології підшлункової та щитоподібної залози, питання поглибленого вивчення вікових аспектів хвороб органів травлення заслуговує особливої уваги, адже відмічаємо загальносвітову тенденція до росту захворюваності на хронічний панкреатит (ХП) серед дорослого населення, та, на жаль, серед осіб підліткового віку, а частота гіпотиреозу, останніми десятиріччями зросла з 0,5 до 2–3 % на популяційному рівні [2, 3, 4].

Згідно сучасних визначень, ХП - це хронічний запальний процес підшлункової залози (ПЗ), спричинений повторними запальними епізодами, що характеризуються незворотними, деструктивними морфологічними змінами із заміщенням паренхіми ПЗ волокнистою сполучною тканиною [5, 6, 7].

Нові клінічні рекомендації Американської колегії гастроентерології описують ХП як патологічний фіброзно-запальний синдром у ПЗ в осіб із різними факторами ризику (генетичними, збоку довкілля, тощо), в яких розвивається стійка патологічна відповідь на ураження паренхіми залози чи її перенавантаження, що призводить, до незворотнього запального процесу в ПЗ, та, як наслідок, виникнення різного ступеня екзо- та ендокринної недостатності [8]. Залози внутрішньої секреції відіграють велику роль у регуляції тонких механізмів травлення та трофіки органів черевної порожнини, а деякі органи шлунково-кишкового тракту беруть участь у метаболізмі окремих гормонів, таким чином опосередковано впливаючи на функцію ендокринних залоз [10]. Зменшення функціонального стану щитоподібної залози (ЩЗ) позначається на всіх видах життєдіяльності, адже відмічається багатогранна дія тиреоїдних гормонів на обмінні процеси та метаболізм усього організму [9]. В теперішній час у клініці внутрішніх хвороб активно вивчається вплив гормонів ЩЗ на органи шлунково-кишкового тракту [11]. Вивчаючи спільні ланки патогенезу варто звернути увагу на систему протеолізу, яка в нормі лежить в основі багатьох життєво важливих фізіологічних процесів (фібринолiз, гемокоагуляція, активація комплементу), та відіграє ключову роль у підтриманні гомеостазу. Неспецифічні протеїнази та їх інгібітори, як окремі компоненти цілісної системи, можуть виконувати роль пошкоджуючих чинників, активуючи процеси гемокоагуляції, що призводить до безпосереднього ураження судин мікроциркулярного русла [12]. Збільшення кількості випадків поєднаної тиреоїдної дисфункції з гастропатологією потребує поглибленого дослідження причин взаємозв'язку цих процесів [13], а вивчення протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові у пацієнтів із ХП та гіпотиреозом дозволяє чітко визначити їх роль у патогенезі цих коморбідних патологій.

Мета дослідження – провести аналіз стану протеолітичної та фібринолітичної активностей плазми крові у хворих на ХП, поєднаний з гіпотиреозом**.**

Матеріал та методи дослідження В даному дослідженні взяли участь 105 осіб, з них 1 групу склали хворі на ХП (n=27), 2 групу - хворі на ГЗ (n=30), 3 групу - хворі на ХП поєднаний із ГЗ (n=28), 4 групу - практично здорові особи (ПЗО)(n=20). Всі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в Чернівецькій обласній клінічній лікарні та в Чернівецькому обласному ендокринологічному центрі. Вік обстежених хворих коливався від 45 до 71 років, основний відсоток (57%) переважали особи працездатного віку від 47 до 58 років (середній вік – 52,54±1,68). Гендерний розподіл був порівнянний у всіх групах.

Діагноз ХП був встановлений згідно Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 638 від 10.09.2014 року [14], діагноз гіпотиреоз встановлювали на підставі класичних клінічних симптомів, показників лабораторних досліджень (визначення рівня ТТГ, вільного Т4, вільного Т3, антитіл до ТПО крові), ехографічного дослідження щитоподібної залози. Згідно настанов місцевих етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, керуючись законодавством України про охорону здоров'я та Гельсінської декларації 2000 р. всі учасники дослідження дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні, були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, також вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Стан фібринолітичної активності плазми крові досліджували за лізисом азофібрину (реактиви фірми Danish Ltd, Україна) з наступним визначенням сумарної фібринолітичної активності (СФА), неферментативної (НФА) та ферментативної фібринолітичної активності (ФФА) розрахунковим методом ФФА = СФА — НФА. Оцінку стану системи протеолізу вивчали за лізисом азоальбуміну (розпад низькомолекулярних білків), азоказеїну (розпад високомолекулярних білків) та азоколу (розпад колагену) [15].

Статистичну та математичну обробку результатів дослідження проводилася з використанням програми статистичного аналізу «Statistica® 10.0» та бази даних «Microsoft Excel 2010» (Microsoft)**.**

Результати дослідження. Результати протеолітичної активності плазми крові представлені в **табл. 1**.

Таблиця 1 – Характеристика протеолітичної активності плазми крові в досліджених групах

Показники	Хворі на ХП (n=27)	Хворі на гіпотиреоз (n=30)	Хворі на ХП, Поєднаний з гіпотиреозом (n=28)	ПЗО (n=20)
Лізис азоальбуміну, Е440/мл/год	2,67 ±0,18 *	2,77 ±0,12 *	3,04±0,11*/**	1,41±0,06
Лізис азоказеїну, Е440/мл/год	2,76 ±0,12 *	2,83 ±0,15 *	3,53±0,17*/**	1,81±0,07
Лізис азоколу, Е440/мл/год	0,92 ±0,08*	0,93 ±0,06*	0,97±0,06*/**	0,83±0,02

Примітки: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб (p<0,05); ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХП (p<0,05).

При аналізі результатів дослідження спостерігалось вірогідне зростання лізису азоальбуміну в 1,89, 1,96 та 2,16 раза (p<0,05) у 1, 2, 3 групах порівняно з групою ПЗО. У пацієнтів із ХП та гіпотиреозом відзначалась найбільш виражена деградація низькомолекулярних білків, яка була на 13,86 % та 9,75% (p<0,05) вищою, ніж у першій та другій групі.

Показники лізису азоказеїну на 52,48%, 56,35% та на 95,03% (p<0,05) виявлено у 1, 2, 3 групі порівняно з ПЗО. Лізис азоказеїну був вищим на 27,89 % та 24,73% (p<0,05) у пацієнтів із ХП, поєднаним із гіпотиреозом, ніж в пацієнтів 1 та 2 групи.

Лізис азоколу був вірогідно вищим на 10,85 %, 12,05%, 16,87%, (p<0,05) у 1, 2, 3 групі порівняно з ПЗО**.** Крім того, у пацієнтів із коморбідною патологією спостерігалося зростання лізису азоколу на 5,3 % та 4,3 % (p<0,05) при порівнянні з першою, другою групою

Результати протеолітичної активності плазми крові представлені в **табл. 2**.

Оцінка показників СФА плазми крові була на 8,3%, 6,7%, 16,26% (p<0,05) нижчою у хворих 1, 2, 3 групи порівняно із ПЗО. У пацієнтів із коморбідною патологією спостерігалось зменшення показників СФА на 6,5 % та 8,9 % (p<0,05) при порівнянні з 1 та 2 групою учасників. НФА плазми крові була на 44,89%, 49,64%, 66,27% вищою у 1, 2 та 3 групі, ніж у ПЗО.ФФА плазми крові була на 44,28 %, 42,25%, 90,57% (p<0,05) нижчою у 1, 2, 3 групі порівняно з групою ПЗО (p<0,05)**.** Крім того, відзначалось зниження рівня ФФА плазми крові на 32,07% та 33,96% (p<0,05) у хворих на ХП поєднаний із гіпотиреозом при порівнянні з учасниками 1 та 2 групи без коморбідної патології.

При огляді літератури часто трапляються дані щодо змін протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові у пацієнтів з ХП порівняно із ПЗО. Зміни протеолітичної активності, на думку авторів, є можливими за рахунок декількох механізмів: підвищення активності протеаз (порушення ацинусів з феноменом «ухилення» ферментів підшлункової залози, дегрануляції нейтрофілів, генетичне порушення структури протеаз трипсиназного типу); зниження активності інгібіторів протеаз (генетично запрограмованого порушення синтезу альфа-1-антитрипсину, порушення синтетичної функції печінки; наявність дисфункції ендотелію) [16, 17, 18]. Зменшення ФФА на тлі активації НФА плазми крові спостерігалося й у пацієнтів з гіпотиреозом, що, на думку авторів, пов'язано з підвищенням активності швидко- та повільнодіючих антиплазмінів [19, 20]. Результати даного дослідження підтверджують дані літератури про негативний вплив коморбідного поєднання ХП та гіпотиреозу на стан системи протеолізу та фібринолізу в цілому.

Таблиця 2 – Характеристика фібринолітичної активності плазми крові в досліджених групах

Показники	Хворі на ХП (n=27)	Хворі на гіпотиреоз (n=30)	Хворі на ХП, Поєднаний з гіпотиреозом (n=28)	ПЗО (n=20)
СФА, Е440/мл/ год	1,31±0,04*	1,34±0,02*	1,23±0,05*/**	1,43±0,04
НФА, Е440/мл/ год	0,61±0,02*	0,63±0,06*	0,7±0,02*/**	0,421±0,02
ФФА, Е440/мл/ год	0,7±0,04*	0,71±0,05*	0,53±0,04*/**	1,01±0,03

Примітки: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб (p<0,05); ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХП (p<0,05).

Висновки. Встановлено найбільш виражені зміни протеолітичної (зростання лізису азоальбуміну, азоказеїну, азоколу) та фібринолітичної (зниження сумарної, неферментативної та ферментативної) активності плазми крові у пацієнтів із хронічним панкреатитом, поєднаним із гіпотиреозом.

Перспективи подальших досліджень вбачаємо в поглибленні дослідження особливостей перебігу та взаємовпливу цих нозологій, з метою оптимізації терапевтичних схем лікування, що дозволить уникнути розвитку ускладнень та інвалідизації.

References

1. Fadyeyenko GD. Komorbidnist ta integrativna rol terapiyi vnutrishnikh organiv [Comorbidity and integration role of therapy of internal disease]. *Ukrainskiy terapevticheskiy zhurnal*. 2015;2:7-15. [Ukrainian]
2. Babinets LS. Vikovi osoblivosti formuvannya mineralnoyi trofologichnoyi nedostatnosti pri khronichnomu pankreatiti [Age features of formation of mineral trophological insufficiency at chronic pancreatitis]. *Zdorov'ya Ukrayini. Seriya Gastroenterologiya. Gepatologiya. Koloproktologiya*. 2020;1:28-29. [Ukrainian]
3. Gubergrits NB, Belyaeva NV, Lukashevich GM. Novosti evropeyskoy pankreatologii (po materialam Evropeyskogo Kluba Pankreatologov) [European Pancreatology News (based on materials from the European Pancreatology Club)]. *Vestnik kluba pankreatologov*. 2019;4:6–16. [Russian]
4. Pankiv VI. Sindrom gipotireozu [Hypothyroidism syndrome]. *Mizhnarodniy endokrinologichniy zhurnal*. 2012;5(45):123-145. [Ukrainian]

5. O'Brien SJ, Omer E. Chronic Pancreatitis and Nutrition Therapy. *Nutr Clin Pract.* 2019 Oct;34(Suppl 1):S13-S26. PMID: 31535736. doi: 10.1002/ncp.10379
6. Lourdes S, Dean C, Hirohito I. Antioxidant Therapy in Pancreatitis. *Antioxidants.* 2021 May;10(5):657. PMID: 33922756. PMCID: PMC814498. 6doi: 10.3390/antiox10050657
7. Lin YC, Kor CT. Faktory riska i otsenka prognoza khronicheskogo pankreatita: obshchenatsionalnoe populyatsionnoe kogortnoe issledovanie [Risk factors and assessment of prognosis for chronic pancreatitis: a nationwide population-based cohort study]. *Vestnik kluba pankratologov*. 2020;1(46):23-35. [Russian]
8. Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2020 Mar;115(3):322-339. PMID: 32022720. doi: 10.14309/ajg.0000000000000535
9. Lyashuk PM, Lyashuk RP, Skhodnitskiy IV. Deyaki diskusiyni pitannya problemi gipotireozu [Some discussion issues of the hypothyroidism problem]. *Klinichna ta eksperimentalna patologiya*. 2020; XIX(4):102-106. [Ukrainian]. doi: 10.24061/1727-4338.XIX.4.74.2020.15
10. Zak MYu. Novi pidkhodi do klasifikatsiyi ta optimizatsiya likuvannya sindromu dispepsiyi [New approaches to classification and optimization of treatment of dyspepsia syndrome]. *Suchasna gastroenterologiya*. 2016;3:73-80. [Ukrainian]
11. Khomenko LO, Dvoyashkina YuI. Vpliv gormoniv shchitopodibnoyi zalozi na motorno-sekretornu funktsiyu u khvorikh na GERKh iz suputnim gipotireozom [Influence of thyroid hormone son motor-secretory functionin patients with GERD and concomit ant hypothyroidism]. *Terapevtika.* 2021;2(2):56-60. [Ukrainian]. doi: 10.31793/2709-7404.2021.2-2.56
12. Labbadia J, Morimoto RI. The biology of proteostasis in aging and disease. *Annu Rev Biochem*. 2015;84:435-64. PMID: 25784053. PMCID: PMC4539002. doi: 10.1146/annurev-biochem-060614-033955
13. Kolesnikova EV. Endokrinnye zabolevaniya i patologiya organov pishchevareniya. [Endocrinological disorders and pathology of the digestive tract]. *Mystetstvo Likuvannya*. 2006;34:71-75. [Russian]
14. Nakaz Ministerstva okhoroni zdorov'ya Ukrayini 10.09.2014 № 638. Unifikovaniy klinichniy protokol pervinnoyi, vtorinnoyi (spetsializovanoyi) medichnoyi dopomogi ta medichnoyi reabilitatsiyi khronichniy pankreatit [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care and medical rehabilitation of chronic pancreatitis]. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0638282-14
15. Magalyas VM, Mikheyev AO, Rogoviy YuYe. *Suchasni metodiki eksperimentalnikh i klinichnikh doslidzhen tsentralnoyi naukovo-doslidnoyi laboratoriyi Bukovinskoyi derzhavnoyi medichnoyi akademiyi* [Modern methods of experimental and clinical research of the central research laboratory of the Bukovina State Medical Academy]. Navchalno- metodichniy posibnik. Chernivtsi; 2001. 42 p. [Ukrainian]
16. Teleki YaM. Zmini pokaznikiv fibrinolitichnoyi ta proteolitichnoyi aktivnosti u khvorikh na khronichne obstruktivne zakhvoryuvannya legen iz suputnim khronichnim pankreatitom u dinamitsi likuvannya [Changes in fibrinolytic and proteolytic activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant chronic pancreatitis in the dynamics of treatment]. *Svit meditsini ta biologiyi*. 2010;2:181. [Ukrainian]
17. Khristich TM, Teleki YaM, Olinik OYu, Gontsaryuk DO. Aktivnist pokaznikiv plazmovogo proteolizu ta yikh korektsiya u khvorikh na khronichne obstruktivne zakhvoryuvannya legen iz suputnim khronichnim pankreatitom [Activity of plasma proteolysis parameters and their correction in patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant chronic pancreatitis]. *Gastroenterologiya*. 2013;1:72-74. [Ukrainian]
18. Williams JA. Proteomics as a systems approach to pancreatitis. *Pancreas*. 2013 Aug;42(6):905-11. PMID: 23851428. PMCID: PMC3713413. doi: 10.1097/MPA.0b013e31828fddc3
19. Anokhina SI. Zmini fibrino- ta proteolitichnoyi aktivnosti plazmi krovi gipotireoyidnikh shchuriv pid vplivom melatoninu [Determination of changes of indicators of fibrinolytic and proteolytic activity of blood plasma of hyperthyroid rats under melatonin influence]. *Klinichna ta eksperimentalna patologiya*. 2016;4(58):7-9. [Ukrainian]
20. Olenovich OA. Vpliv eskuzanu na fibrinolitichnu aktivnist plazmi krovi u khvorikh na gipotireoz [Influence of escuzan on fibrinolytic activity of blood plasma in patients with hypothyroidism]. *Bukovinskiy medichniy visnik*. 2011;15(58):55−58. [Ukrainian]

УДК 616.37-002.2-06:616.441-008.64:612.115.1

ОСОБЕННОСТИ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ И ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПЛАЗМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ, СОЧЕТАННЫМ С ГИПОТИРЕОЗОМ

Раца В. В., Федив А. И.

Резюме. *Цель работы* - провести анализ состояния протеолитической и фибринолитической активности плазмы крови у больных хроническим панкреатитом, сочетанным с гипотиреозом.

Материалы и методы исследования. В данном исследовании приняли участие 105 человек, из них 1 группу составили больные хроническим панкреатитом (n = 27), 2 группа – больные гипотиреозом (n = 30), 3 группа - больные хроническим панкреатитом, сочетанным с гипотиреозом (n = 28), 4 группу –

практически здоровые лица (n = 20). Состояние фибринолитической активности плазмы крови исследовали по лизису азофибрина с последующим определением суммарной фибринолитической активности, неферментативной фибринолитической активности и ферментативной фибринолитической активности. Оценку состояния системы протеолиза исследовали по лизису азоальбумина (распад низкомолекулярных белков), азоказеина (распад высокомолекулярных белков) и азокола (распад коллагена).

*Результаты исследования***.** При анализе результатов исследования наблюдался достоверный рост лизиса азоальбумина в 1,89, 1,96 и 2,16 раза (p <0,05) в 1, 2, 3 группах по сравнению с группой практически здоровых лиц. У пациентов с хроническим панкреатитом и гипотиреозом отмечалась наиболее выраженная деградация низкомолекулярных белков, которая была на 13,86% и 9,75% (p <0,05) выше, чем в первой и второй группе. Показатели лизиса азоказеина на 52,48%, 56,35% и на 95,03% (p <0,05) выявлены в 1, 2, 3 группе по сравнению с группой практически здоровых лиц. Лизис азоказеина был выше на 27,89% и 24,73% (p <0,05) у пациентов с хроническим панкреатитом, сочетанным с гипотиреозом, чем у пациентов 1 и 2 группы. Лизис азокола был достоверно выше на 10,85%, 12,05%, 16,87%, (p <0,05) в 1, 2, 3 группе по сравнению с по сравнению с группой практически здоровых лиц. У пациентов с коморбидной патологией наблюдался рост лизиса азокола на 5,3% и 4,3% (p <0,05) при сравнении с первой, второй группы. Суммарная фибринолитическая активность плазмы крови была на 8,3%, 6,7%, 16,26% (p <0,05) ниже у больных 1, 2, 3 группы по сравнению с практически здоровыми лицами. Неферментативная фибринолитическая активность плазмы крови была на 44,89%, 49 64%, 66,27% выше в 1, 2 и 3 группе, чем у практически здоровых лиц. Ферментативная фибринолитическая активность плазмы крови была на 44,28%, 42,25%, 90,57% (p <0,05) ниже в 1, 2, 3 группе по сравнению с группой практически зоровых лиц (p <0,05). Отмечалось снижение уровня ферментативной фибринолитической активность плазмы крови на 32,07% и 33,96% (p <0,05) у больных хроническим панкреатитом, сочетанной с гипотиреозом при сравнении с участниками 1 и 2 группы без коморбидной патологии.

Выводы. Установлены наиболее выраженные изменения протеолитической (рост лизиса азоальбумина, азоказеина, азокола) и фибринолитической (снижение суммарной, неферментативной и ферментативной) активностей плазмы крови у пациентов с хроническим панкреатитом, сочетанным с гипотиреозом.

Ключевые слова: хронический панкреатит, гипотиреоз, фибринолиз, протеолиз.

UDC 616.37-002.2-06:616.441-008.64:612.115.1

Peculiarities of Fibrinolytic and Proteolytic Activity of Blood Plasma in Patients with Chronic Pancreatitis Combined with Hypothyroidism

Ratsa V. V., Fediv O. I.

Abstract. *The purpose of the study* is to analyze the state of proteolytic and fibrinolytic activities of blood plasma in patients with chronic pancreatitis combined with hypothyroidism.

Materials and methods. 105 people participated in our study, of which group 1 consisted of patients with chronic pancreatitis (n = 27), group 2 – patients with hypothyroidism (n = 30), group 3 – patients with chronic pancreatitis combined with hypothyroidism (n = 28), group 4 – almost healthy individuals (n = 20). The state of fibrinolytic activity of blood plasma was studied by lysis of azofibrin, followed by determination of total fibrinolytic activity, non-enzymatic fibrinolytic activity and enzymatic fibrinolytic activity. Assessment of the state of the proteolysis system was studied by lysis of azoalbumin (breakdown of low molecular weight proteins), azocasein (breakdown of high molecular weight proteins) and azocol (breakdown of collagen).

Results. When analyzing the results of the study, we observe a probable increase in lysis of azoalbumin by 1.89, 1.96 and 2.16 times (p <0.05) in groups 1, 2, 3 compared with the group of almost healthy individuals. In patients with chronic pancreatitis and hypothyroidism, the most pronounced degradation of low molecular weight proteins was observed, which was 13.86% and 9.75% (p <0.05) higher than in the first and second groups. Indicators of azocasein lysis by 52.48%, 56.35% and 95.03% (p <0.05) were found in groups 1, 2, 3 compared with almost healthy individuals. Azocasein lysis was higher by 27.89% and 24.73% (p <0.05) in patients with chronic pancreatitis combined with hypothyroidism than in patients in groups 1 and 2. Azocol lysis was significantly higher by 10.85%, 12.05%, 16.87% (p <0.05) in groups 1, 2, 3 compared with almost healthy individuals. In addition, in patients with comorbid pathology there was an increase in lysis of azocol by 5.3% and 4.3% (p <0.05) compared with the first and second groups. The total fibrinolytic activity of blood plasma was 8.3%, 6.7%, 16.26% (p <0.05) lower in patients of groups 1, 2, 3 compared with almost healthy individuals. Non-enzymatic fibrinolytic activity of blood plasma was 44.89%, 49.64%, 66.27% higher in groups 1, 2 and 3 than in almost healthy individuals. Enzymatic fibrinolytic activity of blood plasma was 44.28%, 42.25%, 90.57% (p <0.05) lower in group 1, 2, 3 compared with the group of almost healthy individuals (p <0,05). There was

a decrease in the level of enzymatic fibrinolytic activity of blood plasma by 32.07% and 33.96% ($p < 0.05$) in patients with chronic pancreatitis associated with hypothyroidism compared with participants in groups 1 and 2 without comorbid pathology.

Conclusion. The most pronounced changes in proteolytic (increased lysis of azoalbumin, azocasein, azocol) and fibrinolytic (decrease in total, non-enzymatic and enzymatic) activities of blood plasma in patients with chronic pancreatitis associated with hypothyroidism were determined.

Keywords: chronic pancreatitis, hypothyroidism, fibrinolysis, proteolysis.

ORCID and contributionship

Veronika V. Ratsa : 0000-0002-8244-3985 [A, B, C, D]
Olexandr I. Fediv : 0000-0003-0108-2565 [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

Veronika V. Ratsa

Bukovinian State Medical University,
Department of Internal Medicine
66A, Yuriy Fedkovych Street. apt 2, Chernivtsi 58022, Ukraine
tel: +380507880726, e-mail: veronikaratsa@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/JMBS06.05.239
УДК 616.36-003.826-078:616.12-008.331.1
Рождественська А. О., Железнякова Н. М.

КЛАСТЕРНИЙ АНАЛІЗ ЯК МЕТОД ОЦІНКИ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Харківський національний медичний університет

Мета дослідження. Визначити можливості кластерного аналізу як методу оцінки тяжкості перебігу неалкогольною жировою хворобою печінки за умови її коморбідності з гіпертонічною хворобою.

Матеріали та методи. У кластерний аналіз були включені 63 пацієнти з неалкогольним стеатогепатитом та гіпертонічною хворобою, у якості групи порівняння були обстежені 62 пацієнти з ізольованим неалкогольним стеатогепатитом, а для контрольних результатів – 20 практично здорових осіб. Усім пацієнтам було виміряно об'єм талії, визначений систолічний та діастолічний артеріальний тиск, проведені лабораторні дослідження, імуноферментним методом визначені плазматичні рівні калістатину, інтерлейкіну-1β (IL-1β) та інтерлейкіну-10 (IL-10). Для визначення товщини правої, лівої та хвостатої часток печінки проведене ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, а для визначення фібротичних змін печінки – двовимірна зсувнохвильова еластометрія з розрахуванням показника жорсткості печінкової паренхіми (E, кПа). Кластерний аналіз проводили за допомогою ієрархічного методу та алгоритму k-середніх з попередньою стандартизацією даних.

Результати. За результатами кластеризації було виділено 3 підгрупи пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою. Кластер 1 відрізнявся низькими систолічним та діастолічним артеріальним тиском, невеликим об'ємом талії, невисокими рівнями аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), середнім вмістом IL-1β, низькою активністю калістатину та IL-10, ознаками гепатомегалії та підвищеною жорсткістю печінкової паренхіми. До кластера 2 були віднесені пацієнти з найвищими показниками систолічного та діастолічного артеріального тиску, середнім об'ємом талії, найвищими рівнями АЛТ, АСТ та IL-1β, низькою активністю калістатину та IL-10, найбільш виразними ознаками гепатомегалії на УЗД та найгіршими результатами еластометрії печінки. Кластер 3 відрізнявся середнім систолічним та діастолічним артеріальним тиском, мінімальним вмістом АЛТ, АСТ та IL-1β, найвищими рівнями калістатину та IL-10, мінімальними ознаками гепатомегалії та найнижчими значеннями жорсткості печінкової паренхіми. Кластери достовірно відрізнялись від групи контролю за всіма ознаками, від групи з ізольованою неалкогольною жировою хворобою печінки – за усіма параметрами, окрім об'єму талії та IL-1β, а між собою варіювали щонайменше за 4, а якнайбільше – за 9 ознаками.

Висновки. Основними маркерами вираженого печінкового фіброзу можна вважати підвищений систолічний та діастолічний артеріальний тиск, збільшення АЛТ та АСТ, зниження активності калістатину та IL-10 та ознаки гепатомегалії за даними УЗД.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, гіпертонічна хвороба, кластерний аналіз, маркери фіброзу печінки

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконане в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 ХНМУ «Клінічне значення маркерів запалення та метаболічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням коморбідності», № державної реєстрації 0118U000937.

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) вражає близько 25% дорослого населення світу [1]. Захворювання у стадії неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) пов'язане зі значним ризиком розвитку тяжких ускладнень для пацієнтів. Значна увага приділяється тісному взаємозв'язку між НАЖХП та гіпертонічною хворобою (ГХ), яка вражає близько 30% дорослого населення світу [2]. Відомо, що у пацієнтів з НАСГ значно зростає ризик серцево-судинної смертності, що доводить важливість раннього виявлення фібротичних змін печінки при НАЖХП [3].

Останнім часом активно проводяться пошуки нових сироваткових та плазматичних біомаркерів для неінвазивної діагностики НАЖХП [4]. Важливу роль в патогенезі НАЖХП відіграють цитокіни, зокрема, підвищений синтез прозапального інтерлейкіну-1β (IL-1β) обумовлює розвиток окисного стресу, жирового запалення, формування запальних інфільтратів, стеатозу та фіброзу [5; 6]. Водночас, існують дані, що інтерлейкін-10 (IL-10)

як протизапальний цитокін виконує захисну роль у печінковому фіброгенезі [7]. Доведено, що у пацієнтів з НАЖХП спостерігається дисбаланс прозапальних та протизапальних цитокінів, що посилюється з прогресуванням змін печінкової паренхіми [8]. Також останнім часом при дослідженні НАЖХП вивчається роль калістатина – члена сімейства інгібіторів серинових протеаз (SERPIN), який синтезується та експресується переважно у печінці та розподіляється між структурами, які пов'язані з функцією серцево-судинної системи [9]. Доведено, що цей протеїн виконує протизапальну, антиоксидантну та антифібротичну функції, а також захищає органи від ушкодження органів під впливом артеріальної гіпертензії [10; 11].

Одним з методом інтелектуального аналізу даних є кластеризація – ця техніка базується на розподілі параметрів на групи або кластери, при чому внутрішньокласова схожість сприймається як мінімум, а міжкласова схожість – як максимум. Кластерний аналіз може використовуватись для розробки багатьох інструментів автоматичної медичної діагностики і вважається, що він дозволяє знаходити закономірності у наборі даних пацієнтів із захворюваннями печінки [12].

Мета дослідження. Визначити можливості кластерного аналізу як методу оцінки тяжкості перебігу НАЖХП за умови її коморбідності з ГХ.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводилося на базі ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» з 01.09.2018р. по 31.01.2020р.

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. Дослідження було схвалено комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол №8 від 03.10.2018р.). 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.

Було обстежено 115 хворих з НАЖХП на стадії неалкогольного стеатогепатиту, яких було розділено на дві групи: основна – 63 пацієнти з коморбідністю НАЖХП та ГХ (32 чоловіки та 31 жінка, середній вік – 48,4 років (95% ДІ 47,2; 49,6)) та група порівняння – 52 пацієнти з ізольованою НАЖХП (25 чоловіків та 27 жінок, середній вік – 48,3 (95% ДІ 46,8; 49,8)). Групу контролю склали 20 практично здорових добровольців (12 жінок та 8 чоловіків, середній вік – 47,1 років (95% ДІ 45,1; 49,1). Статистично значущих відмінностей за віком ($p = 0,908$) та статтю ($df = 1$, $\chi^2 = 0,084$, $p = 0,772$) між групами пацієнтів не було.

Усім пацієнтам було виміряно масу тіла, зріст та об'єм талії (ОТ), визначені цифри систолічного (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ). За допомогою спектрофотометричних та колориметричних методів були визначені біохімічні показники (у тому числі, аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ). Рівні калістатину, інтерлейкіну-1β та інтерлейкіну-10 в плазмі пацієнтів визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням відповідних наборів реактивів (Human SERPINA4 (Kallistatin) ELISA Kit (Elabscience, USA), Human IL-1β (Interleukin 1 Beta) ELISA Kit (Elabscience, USA) and the Human IL-10 (Interleukin 10) ELISA Kit (Elabscience, USA)).

Ультразвукове обстеження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП), а також двовимірну ультразвукову стеатометрію та зсувнохвильову еластографію/еластометрію печінки проводили за допомогою скануючої системи Soneus P7 (Ultrasign, Україна). Під час проведення УЗД ОЧП оцінювали такі параметри, як товщина правої (ТПЧ), лівої (ТЛЧ) та хвостатої (ТХЧ) часток печінки, діаметр портальної (VP), нижньої порожнистої (VCI) та центральної печінкової вен (ЦПВ), а також діаметр загального жовчного протоку (ЗЖП). За допомогою режиму «SE» виконували двовимірну еластометрію зсувної хвилі – визначали показник жорсткості печінкової паренхіми (E, кПа) з ранжуванням результатів за шкалою METAVIR для визначення вираженості фіброзу печінки.

Отримані результати були статистично оброблені за допомогою пакетів комп'ютерних програм «Excel 2019» (Microsoft), «STATISTICA 8.0.» (StatSoft Inc.). Безперервні змінні величини представлені у вигляді середнього (M) або медіани (Me) в залежності від відповідності вибірки закону нормального розподілу та довірчих інтервалів (ДІ) із заданою надійністю $\gamma = 0,95$ (95 % ДІ). Достовірність відмінностей між відносними показниками у групах підтверджували за допомогою критерія $\chi 2$ Пірсона.

З метою визначення найбільш значущих характеристик для кластеризації пацієнтів з НАЖХП та ГХ попередньо використовували факторний аналіз, у який було включено 33 характеристики – дані анамнестичного, клінічного, лабораторного та інструментального обстеження. У кластерний аналіз за допомогою ієрархічного агломеративного методу та ітераційного алгоритму k-середніх було включено 12 параметрів, які створювали максимальне навантаження визначених факторів. Для ієрархічної кластеризації був використаний метод

Уорда, який розбиває сукупність даних на більшу кількість дрібних кластерів.

З метою вирішення проблеми неоднорідності одиниць виміру параметрів застосовували метод Z-нормування змінних. Оптимальну кількість кластерів оцінювали за допомогою візуального аналізу дендрограми результатів ієрархічної кластеризації та за графічним зображенням списку поєднання параметрів методом Уорда. Аналіз достовірності різниці між групами проводили за допомогою *U*-критерія Манна-Уітні. Критичним рівнем значущості при перевірці статистичних гіпотез вважали $p < 0,05$.

Результати дослідження. Для кластерного аналізу були відібрані такі характеристики пацієнтів, як показники артеріального тиску (САТ, ДАТ), антропометричний маркер абдомінального ожиріння (ОТ), рівні печінкових трансаміназ (АЛТ, АСТ), прозапальні та протизапальні плазматичні біомаркери (калістатин (КС), IL-1β, IL -10), результати виміру товщини часток печінки під час УЗД ОЧП (ТПЧ, ТЛЧ, ТХЧ), а також показник зсувнохвильової еластометрії (середня жорсткість паренхіми печінки, Е).

На графіку у вигляді дендрограми (**рис. 1**) представлені кластери, отримані в процесі роботи алгоритму ієрархічної кластеризації, а також їх «близькість» відносно один одного. Горизонтальна лінія обрізає дендрограму на рівні оптимального поділу даних, виділяючи три кластери.

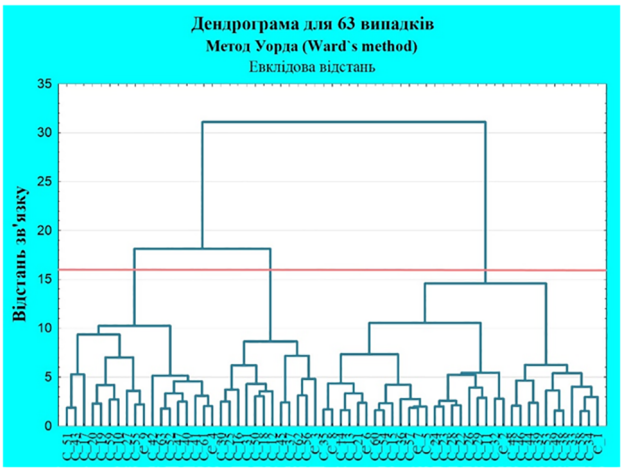


Рис. 1 – Дендрограма ієрархічної класифікації обстежених пацієнтів з НАЖХП та ГХ (Евклідова відстань, метод Уорда)

Визначення точок перегину на графіку поєднання параметрів методом Уорда (**рис. 2**) виявило, що за даними характеристиками доцільнім є розподіл пацієнтів з НАЖХП та ГХ на 2-3 кластери.

З огляду на дані візуального аналізу графіків при кластеризації методом k-середніх було закладено розподіл даних на 3 кластери (**рис. 3**).

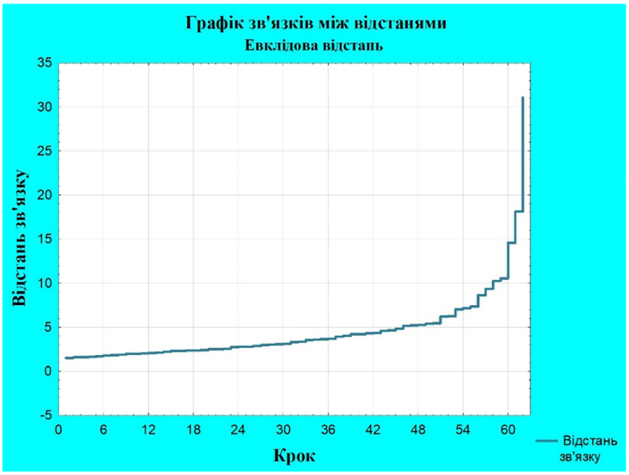


Рис. 2 – Графічне зображення залежності об'єктів та відстані між ними при кластеризації методом Уорда

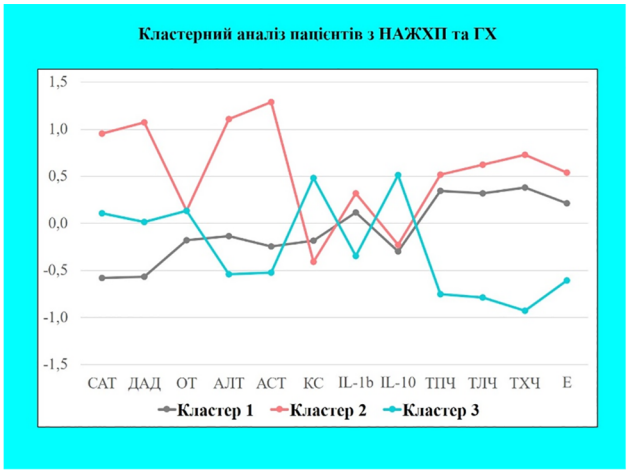


Рис. 3 – Графічне зображення співвідношень стандартизованих параметрів у кластерах пацієнтів з НАЖХП та ГХ

Перший кластер відрізнявся найнижчими цифрами САТ та ДАТ, найменшим значенням об'єму талії (ОТ) та середніми показниками активності печінкових трансаміназ. Рівень прозапального цитокіну IL-1β у першому кластері мав середні значення, а протизапальні біомаркери виявляли відносно низьку активність – рівень IL-10 у цій підгрупі пацієнтів був визначний як найнижчий. УЗД-ознаки збільшення печінки у пацієнтів, які були віднесені до першого кластера, були одними з найнесприятливіших та майже сягали максимальних значень. Показники середньої жорсткості печінкової паренхіми у пацієнтів з першого кластера були достатньо високими (7,71 кПа (95% ДІ 7,25; 8,31), стадія F2 за METAVIR), що свідчило про значну активність процесів фіброзування у печінці.

До другого кластера у результаті аналізу були віднесені пацієнти з найвищими показниками САТ та ДАТ, однак ОТ у цій підгрупі обстежених не відрізнявся від пацієнтів з першого кластеру. Значно підвищеними у цьому кластері виявились рівні печінкових трансаміназ – вміст АЛТ та АСТ у цій

підгрупі сягав максимальних значень. У пацієнтів 2 кластера було виявлено найвищий рівень прозапального цитокіну IL-1β, найнижчу активність протизапального біомаркера калістатина та відносно низький вміст IL-10 у поєднанні з найбільш виразними УЗ-ознаками гепатомегалії за всіма параметрами товщини часток печінки. Аналіз результатів еластометрії у цій підгрупі пацієнтів виявив найвищі показники жорсткості печінкової паренхіми (7,92 кПа (95% ДІ 7,47; 9,06), стадія F2 за METAVIR), що свідчило про розвиток значних фібротичних змін печінки у цій підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ.

Пацієнти з третього кластера відрізнялись середнім САТ та ДАТ та мінімальною активністю стеатогепатиту за критерієм вмісту печінкових трансаміназ. У представників цієї підгрупи були виявлені найбільш помітні сприятливі зміни досліджуваних біомаркерів: прозапальна активність IL-1β була мінімальною у порівнянні з пацієнтами інших кластерів, у той час як рівні калістатину та IL-10 були найвищими, що зумовило найнижчу виразність запальних змін печінкової паренхіми. Також у цьому кластері пацієнтів були визначені мінімальні значення товщини часток печінки за даними УЗД, а оцінка результатів еластографії свідчила про найнижчі результати виміру середньої жорсткості печінкової паренхіми (6,73 кПа (95% ДІ 5,98; 7,14), стадія F1 за METAVIR) та, відповідно, найкращі прогнози за показниками процесу фіброзування печінки у цій групі пацієнтів з НАЖХП та ГХ (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Характеристики кластерів пацієнтів з НАЖХП та ГХ, отриманих методом k-середніх

Параметр	Кластер 1 (n = 19)	Кластер 2 (n = 12)	Кластер 3 (n = 11)
САТ, мм рт.ст.	135,00 (95% ДІ 134,35; 137,87)	145,00 (95% ДІ 141,79; 146,78)	140,00 (95% ДІ 137,90; 141,64)
ДАТ, мм рт.ст.	80,00 (95% ДІ 78,41; 82,70)	92,50 (95% ДІ 88,66; 94,91)	85,00 (95% ДІ 82,18; 86,91)
ОТ, см	84,00 (95% ДІ 80,68; 86,43)	90,00 (95% ДІ 80,39; 92,33)	87,50 (95% ДІ 81,97; 90,76)
АЛТ, О/л	79,00 (95% ДІ 77,13; 86,13)	100,00 (95% ДІ 92,64; 105,08)	76,00 (95% ДІ 71,25; 80,75)
АСТ, О/л	72,00 (95% ДІ 67,26; 75,71)	95,00 (95% ДІ 86,66; 101,06)	66,00 (95% ДІ 63,50; 71,41)
КС, нг /мл	61,18 (95% ДІ 56,99; 67,83)	57,80 (95% ДІ 50,25; 67,94)	70,29 (95% ДІ 66,44; 77,62)
IL-1β, пг/мл	18,34 (95% ДІ 16,86; 21,16)	18,26 (95% ДІ 16,35; 23,84)	16,30 (95% ДІ 14,88; 18,25)
IL -10, пг/ мл	12,01 (95% ДІ 11,15; 12,53)	11,68 (95% ДІ 10,40; 13,56)	13,57 (95% ДІ 12,91; 13,97)
ТПЧ, см	15,00 (95% ДІ 14,82; 15,82)	15,05 (95% ДІ 14,64; 16,55)	13,80 (95% ДІ 13,14; 14,11)
ТЛЧ, см	10,20 (95% ДІ 9,61; 10,59)	11,15 (95% ДІ 9,65; 11,55)	8,45 (95% ДІ 7,75; 8,84)
ТХЧ, см	2,50 (95% ДІ 2,41; 2,62)	2,65 (95% ДІ 2,51; 2,74)	2,10 (95% ДІ 2,03; 2,20)
Е, кПа	7,71 (95% ДІ 7,25; 8,31)	7,92 (95% ДІ 7,47; 9,06)	6,73 (95% ДІ 5,98; 7,14)

Аналіз достовірності різниці між характеристиками пацієнтів у кластерах свідчив, що пацієнти з виділених підгруп достовірно відрізнялись між собою щонайменше за 4 параметрами (кластери 1 і 2), а якнайбільше – за 9 ознаками (кластери 2 і 3). За показниками обсягу талії не було виявлено достовірних відмінностей як між визначеними кластерами, так і між визначеними підгрупами пацієнтами з НАЖХП та ГХ та групою ізольованої НАЖХП. Також не було визначено достовірних різниць між кластерами за вмістом IL-1β, однак у кластері 1 рівень прозапального цитокіна був достовірно вищим, ніж у групі з ізольованою НАЖХП. Також спостерігались достовірні відмінності між усіма параметрами у кластерах пацієнтів з НАЖХП та ГХ та контрольними значеннями (**табл. 2**).

Обговорення отриманих результатів. За допомогою кластерного аналізу групи пацієнтів були поділені на три кластери, які значимо різнились між собою за показниками вираженості артеріальної гіпертензії, антропометричними ознаками абдомінального ожиріння, вмістом печінкових трансаміназ, прозапальних та протизапальних біомаркерів, ознаками гепатомегалії на УЗД та показниками жорсткості печінкової паренхіми.

Низьку активність печінкових трансаміназ і високий вміст калістатину та IL-10, а також відносно невеликі розміри печінки за даними УЗД, ймовірно, можна вважати ознаками незначних фібротичних змін печінки (кластер 3), у той час як суттєве збільшення артеріального тиску, активності АЛТ та АСТ, зниження активності протизапальних біомаркерів та значне збільшення печінки за даними УЗД можна розглядати як основні маркери вираженого печінкового фіброзу (кластер 2). Також звертав на себе увагу факт, що навіть за умови відносно низьких рівнів САТ та ДАТ та помірної лабораторної активності стеатогепатиту зниження вмісту протизапальних біомаркерів (калістатин, IL-10) та збільшення розмірів печінки свідчили про посилення процесів фіброзування в печінці пацієнтів з коморбідністю НАЖХП та ГХ (кластер 1).

Отримані результати співпадають з думкою авторів про те, що САТ та ДАТ є незалежними факторами ризику прогресування НАЖХП [13; 14]. Важливу роль печінкових трансаміназ у визначенні фіброзу печінки підтверджують результати численних робіт про взаємозв'язок між АЛТ, АСТ та їх співвідношення (АСТ/АЛТ) та ступенем

Таблиця 2 – Достовірність різниці показників між кластерами пацієнтів з НАЖХП та ГХ та іншими групами за U-критерієм Манна-Уітні, p

Параметр	Достовірність різниці за U-критерієм Манна-Уітні, p								
	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}	p_{1-4}	p_{2-4}	p_{3-4}	p_{1-5}	p_{2-5}	p_{3-5}
САТ	0,000	0,018	0,008	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ДАТ	0,001	0,016	0,001	0,000	0,000	0,000	0,035	0,000	0,000
ОТ	0,425	0,315	0,833	0,816	0,327	0,249	0,000	0,000	0,000
АЛТ	0,000	0,082	0,000	0,000	0,000	0,003	0,000	0,000	0,000
АСТ	0,000	0,084	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
КС	0,518	0,020	0,031	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
IL-1β	0,630	0,117	0,095	0,041	0,056	0,804	0,000	0,000	0,000
IL-10	0,945	0,002	0,105	0,000	0,014	0,191	0,000	0,000	0,000
ТПЧ	0,741	0,000	0,001	0,000	0,000	0,004	0,000	0,000	0,000
ТЛЧ	0,131	0,000	0,000	0,000	0,000	0,020	0,000	0,000	0,000
ТХЧ	0,138	0,000	0,000	0,000	0,000	0,027	0,000	0,000	0,000
Е	0,394	0,005	0,003	0,000	0,000	0,154	0,000	0,000	0,000

Примітки: $p < 0,05$ – різниця є статистично достовірною між групами; p_{1-2} – різниця між 1 та 2 кластерами пацієнтів з НАЖХП та ГХ; p_{1-3} – різниця між 1 та 3 кластерами пацієнтів з НАЖХП та ГХ; p_{2-3} – різниця між 2 та 3 кластерами пацієнтів з НАЖХП та ГХ; p_{1-4}, p_{2-4}, p_{3-4}, – різниця між відповідними кластерами пацієнтів з НАЖХП та ГХ та групою пацієнтів з ізольованою НАЖХП; p_{1-5}, p_{2-5}, p_{3-5}, – різниця між відповідними кластерами пацієнтів з НАЖХП та ГХ та групою контролю.

вираженості змін печінкової паренхіми у пацієнтів з НАЖХП [14; 15; 16].

Відсутність достовірної різниці між кластерами за показниками ОТ та рівнем IL-1β може свідчити про важливість визначення додаткового впливу інших показників на перебіг НАЖХП на тлі ГХ при аналізі характеристик даної категорії пацієнтів. Літературні дані свідчать про більш важливу клінічну роль показника співвідношення ОТ до зросту у пацієнтів з НАЖХП [17], однак ізольовані результати виміру ОТ вважаються предикторами змін моделей харчування та розвитку ускладнень у даної категорії пацієнтів [18; 19]. Клінічне значення результатів виміру товщини часток печінки у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом також підтверджують інші дослідники, що свідчить про правильний підбір параметрів для кластерного аналізу [20; 21].

Під час подібного кластерного розподілу пацієнтів з НАЖХП та ГХ Babak O. et al. також визначили важливий вплив маркерів абдомінального ожиріння та рівнів артеріального тиску на кластеризацію даної категорії пацієнтів. Однак увага дослідників була зосереджена на ранжуванні випадків за виразністю жирових змін печінкової паренхіми і не враховувала ознаки фіброзування. Також у цьому дослідженні були враховані такі важливі параметри, як дотримання пацієнтами з НАЖХП та ГХ дієтичних рекомендацій та споживання ними алкоголевмісних напоїв, що може слугувати додатковими факторами ризику прогресування жирового стеатозу та фіброзу печінки, і їх урахування може бути перспективою подальших досліджень [22].

Висновки. Обстежена в даній роботі група пацієнтів з НАЖБП і ГХ є неоднорідною за рядом аналізованих клінічних, лабораторних та інструментальних параметрів. Кластеризація результатів обстеження пацієнтів демонструє статистично значущий розподіл груп відповідно до тяжкості фіброзу печінки. Основними маркерами вираженого печінкового фіброзу можна вважати підвищені рівні артеріального тиску, збільшення АЛТ та АСТ, зниження активності протизапальних біомаркерів (калістатин, IL-10) та ознаки гепатомегалії за даними УЗД. Кластерний розподіл пацієнтів з НАЖХП та ГХ відкриває перспективи в розробці нових інтегральних методів оцінки тяжкості змін печінкової паренхіми, прогнозу перебігу та результату коморбідності НАЖХП та ГХ, а також вибору найбільш ефективної тактики ведення даної категорії пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень. Вектором подальших досліджень може бути визначення додаткових факторів для аналізу зазначеної категорії пацієнтів для більш точного визначення ризику розвитку та прогресування фіброзу печінки за умови коморбідності НАЖХП та ГХ.

References

1. Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:16. PMID: 32258520 PMCID: PMC7063528. doi: 10.21037/tgh.2019.09.08
2. Zhao YC, Zhao GJ, Chen Z, She ZG, Cai J, Li H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease An Emerging Driver of Hypertension. *Hypertension.* 2020;75:275-284. PMID: 31865799. doi: 10.1161/hypertensionaha.119.13419

3. Choudhary NS, Duseja A. Screening of Cardiovascular Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Whom and How? *J Clin Exp Hepatol*. 2019 Jul-Aug;9(4):506-514. PMID: 31516267. PMCID: PMC6728527. doi: 10.1016/j.jceh.2019.02.005
4. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol.* 2018 Feb;68(2):305-315. PMID: 29154965. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.013
5. Mannaa FA, Abdel-Wahhab KG. Physiological potential of cytokines and liver damages. *Hepatom Res*. 2016;2:131-143. doi: 10.20517/2394-5079.2015.58
6. Kaneko N, Kurata M, Yamamoto T, Morikawa S, Masumoto J. The role of interleukin-1 in general pathology. *Inflamm Regener*. 2019; 39: 12. PMID: 31182982. PMCID: PMC6551897. doi: 10.1186/s41232-019-0101-5
7. Steen EH, Wang X, Balaji S, Butte MJ, Bollyky PL, Keswani SG. The Role of the Anti-Inflammatory Cytokine Interleukin-10 in Tissue Fibrosis. *Adv Wound Care.* 2020 Apr 1;9(4):184-198. PMID: 32117582. PMCID: PMC7047112. doi: 10.1089/wound.2019.1032
8. Bocsan IC, Milaciu MV, Pop RM, Vesa SC, Ciumarnean L, Matei DM, et al. Cytokines Genotype-Phenotype Correlation in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:4297206. PMID: 28852433. PMCID: PMC5568617. doi: 10.1155/2017/4297206
9. Chao J, Guo Y, Chao L. Protective Role of Endogenous Kallistatin in Vascular Injury and Senescence by Inhibiting Oxidative Stress and Inflammation. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:4138560. PMID: 30622668. PMCID: PMC6304815. doi: 10.1155/2018/4138560
10. Gateva A, Assyov Y, Velikova T, Kamenov Z. Increased kallistatin levels in patients with obesity and prediabetes compared to normal glucose tolerance. Endocr Res. 2017;42(2):163-168. PMID: 28406338. doi: 10.1080/07435800.2017.1286671
11. Chao J, Guo Y, Chao L. Protective Role of Endogenous Kallistatin in Vascular Injury and Senescence by Inhibiting Oxidative Stress and Inflammation. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:4138560. PMID: 30622668. PMCID: PMC6304815. doi: 10.1155/2018/4138560
12. Swapna K, Babu P. A Critical Study on Cluster Analysis Methods to Extract Liver Disease Patterns in Indian Liver Patient Data. *Int J Comput Intellig Res.* 2017;13(10):2379-2390
13. Qian LY, Tu JF, Ding YH, Pang J, Che XD, Zou H, et al. Association of blood pressure level with nonalcoholic fatty liver disease in nonhypertensive population: Normal is not the new normal. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(29):e4293. PMID: 27442673. PMCID: PMC5265790. doi: 10.1097/MD.0000000000004293
14. Brookes, M., Cooper, B. Hypertension and fatty liver: guilty by association? *J Hum Hypertens*. 2007;21:264-270. PMID: 17273155. doi: 10.1038/sj.jhh.1002148
15. Antipass A, Austin A, Awad S, Hughes D, Idris I. Evaluation of Liver Function Tests and Risk Score Assessment to Screen Patients for Significant Liver Disease Prior to Bariatric and Metabolic Surgery. *Obes Surg*. 2020;30:2840-2843. PMID: 32124212. PMCID: PMC7260264. doi: 10.1007/s11695-020-04486-4
16. Zou Y, Zhong L, Hu C, Sheng G. Association between the alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase ratio and new-onset non-alcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population: a population-based longitudinal study. *Lipids Health Dis*. 2020;19:245. PMID: 33239040. PMCID: PMC7690093. doi: 10.1186/s12944-020-01419-z
17. Sheng G, Xie Q, Wang R, Hu C, Zhong M, Zou Y. Waist-to-height ratio and non-alcoholic fatty liver disease in adults. *BMC Gastroenterol*. 2021;21:239. PMID: 34034671. PMCID: PMC8146664. doi: 10.1186/s12876-021-01824-3
18. Ghaemi A, Hosseini N, Osati S, Naghizadeh MM, Dehghan A, Ehrampoush E, et al. Waist circumference is a mediator of dietary pattern in Non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2018;8:4788. PMID: 29555959. PMCID: PMC5859081. doi: 10.1038/s41598-018-23192-x
19. Lee J, Cho YK, Kang YM, Kim HS, Jung CH, Kim HK, et al. The Impact of NAFLD and Waist Circumference Changes on Diabetes Development in Prediabetes Subjects. *Sci Rep*. 2019;9:17258. PMID: 31754157. PMCID: PMC6872574. doi: 10.1038/s41598-019-53947-z
20. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(40):6053-6062. PMID: 31686762. PMCID: PMC6824276. doi: 10.3748/wjg.v25.i40.6053
21. Kirovski G, Schacherer D, Wobser H, Huber H, Niessen C, Beer C, et al. Prevalence of ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease in a hospital cohort and its association with anthropometric, biochemical and sonographic characteristics. *Int J Clin Exp Med*. 2010;3(3):202-210. PMID: 20827318. PMCID: PMC2929946. doi: 10.1055/s-0029-1246560
22. Babak O, Bashkirova A. Cluster Analysis of the Pathogenetic Relationships of Metabolic Parameters in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease on the Background of Hypertension. *World Sci.* 2019;10(50):1. doi: 10.31435/rsglobal_ws/31102019/6717

УДК 616.36-003.826-078:616.12-008.331.1

КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ КАК МЕТОД ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Рождественская А. А., Железнякова Н. М.

Резюме. *Целью* исследования было определение возможностей кластерного анализа как метода оценки тяжести неалкогольной жировой болезни печени при условии ее коморбидности с гипертонической болезнью.

Материал и методы. В кластерный анализ были включены 63 пациента с неалкогольным стеатогепатитом и гипертонической болезнью, в качестве группы сравнения были обследованы 62 пациента с изолированным неалкогольным стеатогепатитом, а для контрольных результатов – 20 практически здоровых лиц. Всем пациентам был измерен объем талии, определено систолическое и диастолическое артериальное давление, проведены лабораторные исследования, иммуноферментным методом (ELISA) определены плазматические уровни каллистатина, интерлейкина-1β (IL-1β) и интерлейкина-10 (IL-10). Для измерения толщины правой, левой и хвостатой долей печени проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, а для определения фибротических изменений печени – двумерная сдвиговолновая эластометрия с расчетом показателя жесткости печеночной паренхимы (E, кПа). Кластерный анализ проводили с помощью иерархического метода и алгоритма k-средних с предварительной стандартизацией данных.

Результаты. По результатам кластеризации было выделено 3 подгруппы пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и гипертонической болезнью. Кластер 1 отличался низкими показателями систолического и диастолического артериального давления, небольшим объемом талии, невысокими уровнями аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), средним содержанием IL-1β, низкой активностью каллистатина и IL-10, признаками гепатомегалии и повышенной жесткостью печеночной паренхимы. К кластеру 2 были отнесены пациенты с высоким систолическим и диастолическим артериальным давлением, средним объемом талии, высокими уровнями АЛТ, АСТ и IL-1β, низкой активностью каллистатина и IL-10, наиболее выразительными признаками гепатомегалии на УЗИ и худшими результатами эластометрии печени. Кластер 3 отличался средним систолическим и диастолическим артериальным давлением, минимальным содержанием АЛТ, АСТ и IL-1β, высокими уровнями каллистатина и IL-10, минимальными признаками гепатомегалии и низкими значениями жесткости печеночной паренхимы. Кластеры достоверно отличались от группы контроля по всем признакам, от группы с изолированной неалкогольной жировой болезнью печени – по всем параметрам, кроме объема талии и IL-1β, а между собой варьировали не менее, чем по 4 признакам, а как максимум – по 9 индикаторам.

Выводы. Основными маркерами выраженного печеночного фиброза у пациентов с неалкогольной жировой болезни печени и гипертонической болезнью можно считать повышенные уровни систолического и диастолического артериального давления, увеличение АЛТ и АСТ, снижение активности каллистатина и IL-10 и признаки гепатомегалии по данным УЗИ.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, гипертоническая болезнь, кластерный анализ, маркеры фиброза печени.

UDC 616.36-003.826-078:616.12-008.331.1

Cluster Analysis as a Method of Assessing the Severity of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Hypertension

Rozhdestvenska A. O., Zhelezniakova N. M.

Abstract. *The purpose of the study* was to determine the possibilities of cluster analysis as a method for assessing the severity of Non-alcoholic fatty liver disease in its comorbidity with hypertension.

Materials and methods. In the study, we examined 63 patients with non-alcoholic steatohepatitis and hypertension, 62 patients with isolated non-alcoholic steatohepatitis and 20 healthy individuals as a control group. All patients underwent anthropometric examinations, including determination of waist circumference, measuring systolic and diastolic blood pressure, performing routine laboratory tests, revealing plasma levels of kallistatin, interleukin-1β and interleukin-10 by enzyme-linked immunosorbent assay. Abdominal ultrasonography was performed to determine the thickness of the right, left and caudal lobes of the liver, and 2-dimensional shear wave elastography with calculating the liver parenchyma stiffness (E, kPa) was performed to determine the fibrotic changes of the liver. Cluster analysis was performed in the program “STATISTICA 8.0.” using a hierarchical method and k-means algorithm with pre-standardized data.

Results and discussion. According to the results of clustering, 3 subgroups of patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension were identified. Cluster 1 was characterized by low systolic and diastolic

blood pressure, waist circumference, low levels of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, moderate interleukin-1β levels, low activity of kallistatin and interleukin-10, ultrasound signs of hepatomegaly and increased liver parenchyma stiffness. Cluster 2 included patients with the highest systolic and diastolic blood pressure, moderate waist circumference, highest alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and interleukin-1β levels, low activity of kallistatin and interleukin-10, the most pronounced ultrasound hepatomegaly signs and the worst liver elastography results. Cluster 3 was characterized by moderate systolic and diastolic blood, minimum alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and interleukin-1β content, highest kallistatin and interleukin-10 levels, minimum thickness of liver lobes and lowest liver parenchymal stiffness. Clusters differed significantly from the control group in all parameters, and from the isolated non-alcoholic fatty liver disease group, significant differences were found in all characteristics except waist circumference and interleukin-1β levels. The clusters varied in at least 4 parameters, and the maximum dissimilarity was found between clusters 2 and 3, which differed by 9 indicators.

Conclusion. Thus, the clustering of examination results of the patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension showed a statistically significant distribution of groups according to the severity of liver fibrosis. The elevated systolic and diastolic blood pressure, increased alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, decreased activity of kallistatin and interleukin-10 and signs of hepatomegaly according to ultrasound data could be considered as markers of severe liver fibrosis. The cluster distribution of patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension opens prospects for the development of new integrated methods in assessment of liver parenchyma changes severity in patients with this comorbidity.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, hypertension, cluster analysis, liver fibrosis markers.

ORCID and contributionship:
Anastasiia O. Rozhdestvenska : 0000-0002-9716-6538 [B,C,D]
Natalia M. Zhelezniakova : 0000-0002-5786-9378 [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
Anastasiia O. Rozhdestvenska
Kharkiv national medical university,
Department of Internal Medicine No.1
4 Nauky Avenue, Kharkiv 61022, Ukraine
tel: +380974366210, e-mail: rozhdestvenska.anastasiia@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/jmbs06.05.247
УДК 615.82.1:615.825.6
Храмцов Д. М.[1,2], Ворохта Ю. М.[1,2,3], Сазонов В. Ю.[2], Грищенко Г. В.[1], Котов С. А.[2]

ІНСТРУМЕНТИ ОЦІНКИ ФУНКЦІЇ ВЕРХНЬОЇ КІНЦІВКИ У ХВОРИХ ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ІНСУЛЬТ: ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ ЕКСТЕНЗІЇ ПАЛЬЦІВ КИСТІ

[1] Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна
[2] МЦ «Експерт Хелс», Одеса, Україна
[3] Одеський міжнародний медичний університет, Одеса, Україна

Метою дослідження було визначення прогностичної ролі екстензії пальців кисті та оцінки функції верхньої кінцівки у хворих що перенесли інсульт.

Матеріал та методи. Дослідження виконане на базі МЦ «Експерт Хелс» та клінічних підрозділів ЧМНУ ім. П. Могили впродовж 2020-2021 рр. Обстежено 89 пацієнтів, що перенесли гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом з парезом верхньої кінцівки. Всі хворі були обстежені у відповідності до чинних клінічних протоколів через 3 та 6 місяців після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Додатково пацієнтам проводили стандартний тест дослідження функції руки - Action Research Arm Test (ARAT), а також розширений тест – ARAT+у власній модифікації (IsoTren LTD).

Результати. При оцінці функціонального стану пацієнтів середні значення за BI склали 65,4±1,4 балів, що відповідало за mRS 2,7±0,3 балів.

Основні труднощі спостерігалися щодо таких навичок як писання (d170), використання засобів комунікації (стаціонарним та мобільним телефоном, комп'ютером, гаджетами – d360), рухів тонкої моторики (d440), приготування їжі (d630), прийому їжі (d550), вмивання (d510), особистої гігієни (d520) та користування туалетом (d530), тощо. При оцінюванні за стандартним тестом ARAT через 3 місяці після інсульту середній бал склав 39,9±1,5, за субтестом EFAT – 8,3±0,4 балів, що відповідає загальній оцінці за ARAT+48,1±1,4 балів. Через 6 місяців оцінка за ARAT через 3 місяці після інсульту середній бал склав 43,4±1,2 балів (∆=+8,8%), за субтестом EFAT – 9,9±0,4 балів (∆=+19,3%), що відповідає загальній оцінці за ARAT+53,2±1,3 балів(∆=+10,6%)

Висновки. Розроблений оригінальний тест оцінки функції екстензорів має специфічність 95,6% при чутливості 98,5% (J=0,95). Така оцінка відповідає LR+=24,75, що дозволяє оцінювати прогностичну цінність екстензії пальців як дуже високу. При оцінці внутрішньої узгодженості стандартного тесту ARAT та ARAT+встановлено, що $\alpha_{Кронбаха}$ = 0,87, що свідчить про високий ступінь узгодженості тестів.

Доцільне застосування тесту оцінки функції екстензорів разом із стандартним тестом ARAT (модифікований тест ARAT+).

Ключові слова: функціональне відновлення, діагностика, верхня кінцівка, гостре порушення мозкового кровообігу

Вступ. Одним за найбільш важливих предикторів успішного реабілітаційного процесу є швидкість відновлення порушень моторної функції верхньої кінцівки [1-3]. Якщо коркові зони, які контролюють рухи у нижній кінцівці, кровопостачаються як з басейну середньої мозкової артерії, так й з басейну передньої мозкової артерії, то моторна кора, відповідальна за рухи верхньої кінцівки має лише одне джерело кровопостачання [4]. Таким чином, прогностична значущість оцінки функції верхньої кінцівки у хворих, що перенесли гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК), зростає.

За даними Копенгагенського дослідження інсульту поширеність слабкості верхніх кінцівок при гострому інсульті становить приблизно 70% [5]. Подібні дані одержані й іншими авторами [6, 7]. З впровадженням у практику системного тромболізису та інтервенційних технологій реваскуляризації частота виявлення постінсультного моторного дефіциту з боку верхньої кінцівки дещо знизилася [8, 9].

Поряд із складнощами оцінки поширеності постінсультних парезів верхньої кінцівки, певні методологічні труднощі пов'язані із кількісною оцінкою моторного дефіциту [1, 2, 10-12]. Важливість тестування функцій верхньої кінцівки є беззаперечною, адже воно є невід'ємною частиною клінічного моніторингу. Серед інструментів оцінки функції верхньої кінцівки використовуються такі методи, як SAFE, FMA-UE, ARAT, QuickDASH, FOT, JTHFT, MFT, MCA, MESUE, MSS, RLAFT-HUE, RMA, SMES, SIAS, STREAM, SHFT, SULCS, UMAQ, UEFT, WMFT [10-12]. Всі вони переважно оцінюють флексорну функцію верхньої кінцівки.

Nakayama et al. (1994) повідомляли, що для пацієнтів з інсультом з вираженим парезом рук з малою або відсутністю активності рух під час госпіталізації характерні наступні закономірності: у 14%

повністю відновлюється моторна функція, а у 30% - відбувається часткове відновлення [13]. Kwakkel et al. (2003) повідомили, що через 6 місяців 11,6% пацієнтів досягли повної функціональності відновлення, тоді як 38% мали певну дисфункцію [14].

Потенційні провісники відновлення верхніх кінцівок включають активне розгинання пальців і відведення плеча. Виявлено, що активне розгинання пальців є сильним провісником коротко-, середньо- та довгострокових постінсультних нападів відновлення (Smania et al. 2007) [15]. Мінімальне відведення плеча і верхній моторний контроль паретичної кінцівки на початку реабілітації свідчать про добрі шанси відновити функції кінцівки, тоді як пацієнти без контролю проксимальних відділів руки мають поганий прогноз відновлення функції (Houwink et al. 2013) [16].

Дослідження EPOS показало, що пацієнти з деяким розгинанням пальців і відведенням плеча на другий день після початку інсульту мали 98% ймовірність досягти певного відновлення функцій через 6 місяців; на відміну від 25% серед тих, у кого довільний контроль над рухами було втрачено. Крім того, 60% пацієнтів з розгинанням пальців протягом 72 годин мали повне відновлення функції проксимальних відділів кінцівки через 6 місяців. (Nijland et al. 2010) [17].

Таким чином, збереження розгинання пальців кисті є важливим предиктором функціонального відновлення [18]. На жаль існуючі методи оцінки моторної функції руки не дозволяють повноцінно кількісно оцінити функцію екстензорів пальців кисті у хворих, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу.

Метою дослідження було визначення прогностичної ролі екстензії пальців кисті та оцінки функції верхньої кінцівки у хворих що перенесли інсульт

Матеріал та методи дослідження. Дослідження виконане на базі МЦ «Експерт Хелс» та клінічних підрозділів ЧМНУ ім. П. Могили впродовж 2020-2021 рр. Обстежено 89 пацієнтів, що перенесли ГПМК за ішемічним типом з парезом верхньої кінцівки.

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.

Всі хворі були обстежені у відповідности до чинних клінічних протоколів через 3 та 6 місяців після перенесеного ГПМК із визначенням функціонального статуса за Бартел (BI) та модифікованою шкалою Ренкіна (mRS). Наявні функціональні порушення кодували відповідно до Міжнародної класифікації функціонування [19].

Додатково пацієнтам проводили стандартний тест дослідження функції руки - Action Research Arm Test (ARAT) [10], а також розширений тест – ARAT+у власній модифікації (IsoTren LTD).

ARAT складається з 19 пунктів, які відображають координацію, спритність і функціонування руки. Тест має чотири підшкали (захват, стиснення, защип і грубі рухи), які розташовуються в порядку зменшення складності, спочатку вивчається більш складне завдання, а потім - менш складне. Виконання завдань оцінюється за 4-бальною шкалою, починаючи від 0 (рух відсутній) до 3 (рух виконується нормально).

3 – рух виконується нормально

2 – тест виконується, але з труднощами або вимагає більше часу

1 – тест виконується частково.

Для оцінки використовується правило Лайла: якщо пацієнт виконав перший (найскладніший) тест в серії, то може отримати 3 бали для всіх наступних однотипних завдань. Однак якщо пацієнт набирає менше 3 балів, він виконує всі наступні тести. Якщо пацієнт не може виконати перший тест із серії (0 балів), все наступні тести серії оцінюються в 0 балів.

Для виконання тесту використовуються дерев'яні блоки різного розміру, крикетний м'яч, точильний камінь, металеві трубки, шайба і болт, 2 склянки, шматок мармуру або іншого гладенького матеріалу, кулькові підшипники, бляшана кришка, стілець і стіл.

Повний комплект ARAT складається з:

1. Спеціально розроблений стіл 92x45x83 см заввишки, з полицею 93x10 см, розташований на 37 см вище основної поверхні столу (Lyle, 1981; Hsueh et al., 2002a) [цит. за 10].
2. Стілець зі спинкою і без підлокітників, який слід розмістити на 44 см вище рівня підлоги.
3. Дерев'яні бруски 2,5, 5, 7,5 та 10 см³
4. М'яч для крикету діаметром 7,5 см
5. Дві трубки з легкого металевого сплаву: одна діаметром 2,25 см і довжиною 11,5 см, друга діаметром 1,0 см і довжиною 16 см.
6. Шайба і болт, який представляє собою тип гладенького гвинта з якорем.
7. Дві склянки
8. Мармуровий брусок з перетином 1,5 см.

9. Кульковий підшипник діаметром 6 мм.
10. Секундомір
11. Папір і олівець для оцінювача.

Методика виконання тесту є наступною. Пацієнт сидить на стільці з міцною спинкою і без підлокітників. Голова повинна знаходитися в нейтральному положенні, ступні стикаються з підлогою. Таку поставу тіла необхідно підтримувати протягом усього періоду випробувань, при цьому тулуб контактує зі спинкою стільця. Зворотній зв'язок надається в міру необхідності для запобігання спроб встати, зміститися в сторону або нахилитися вперед.

Щоб гарантувати, що тестові завдання виконуються в односторонньому порядку, і щоб нетестова рука залишалася видимою протягом всієї оцінки, пацієнта просять тримати руки на столі. Винятки з цього правила стосуються завдань, що відносяться до категорії грубого руху, які вимагають, щоб суб'єкт почав двосторонню пронацію передпліччя і кисті, що лежать початково на колінах.

Потім лікар надає вказівкою суб'єкту для виконання завдань в рамках підшкал захоплення, стиснення, защипа і грубого руху, при цьому оцінюючи стан пацієнта на основі їх виконання кожного завдання. Лікар або особа, якій доручено проведення тесту, виконує вказівки, представлені на оціночному листі, коли інструктує суб'єкта при необхідному завданні.

Для виконання завдань із захватом (6 предметів) випробовуваному доручають підняти матеріали для тестування з поверхні столу на полицю, розташовану на 37 см над початковою точкою. Для задач, пов'язаних із стисненням (4 елементи), хворий захватує матеріали для тестування і переміщує їх з одного боку столу до іншого. Завдання з защипом (6 предметів) вимагають від суб'єкта виконання подібних рухів, але із застосуванням більш тонкого моторного руху - защипа пальцями. Завдання на грубі рухи (3 пункти) вимагають, щоб пацієнт перемістив тестовану руку в різні положення, в тому числі на голову, на потилицю або на підборіддя (прикрити рот).

Оцінки ARAT можуть коливатися в межах 0-57 балів, максимальний бал - 57 - вказує на найкращу ефективність моторної функції. Оцінки менше 10 балів, між 10-56 і 57 балами співвідносяться з поганим, помірним і гарним функціональним відновленням відповідно.

До тесту ARAT+включено додатковий субтест, в якому оцінюють екстензію пальців. Оцінка субтесту (тест оцінки функції екстензорів (ТОФЕ або EFAT (Extensors' Function Assessment Test) може оцінюватися як окремо, так й разом з оцінкою за стандартним ARAT тестом. Він виконується у два етапи.

Перший етап: Випрямлення пальців: вихідне положення: передпліччя фіксоване на столі, пальці зігнуті в проксимальних фалангах. Пацієнт повинен розігнути пальці долаючи силу тяжіння. При позитивному результаті тесту пацієнт отримує 2 бали. При сумнівному результаті пацієнт одержує 1 бал, а при негативному -0 балів

Другий етап: Гоніометричні тести виконуються на спеціальному планшеті з гумовою підставою на якому закріплюється бланк тесту, зворотний бік якого містить таблицю оцінки класичного тесту ARAT, а лицьова є градуйованим транспортиром з відліком в обидві сторони від вертикальної лінії прийнятої за 0°. Ціна поділки - 5 °

Тест перший: гоніометрична оцінка розгинання мізинця, 4 і 5 пальців, 3,4 і 5 пальців, 2-5 пальців. Більше 10 ° - 2 бали, до 10 ° - 1 бал, немає відведення - 0 °. Початкове положення кисті при фіксованому на столі передпліччя - супінація до 90 ° від площини стола (**табл. 1**).

Таблиця 1 - Оцінка розгинання пальців

Рухова активність	5-й палець	4, 5-й палець	3, 4, 5 пальці	2-5 пальці
Немає рухів	0	0	0	0
До 10°	1	1	1	1
Більше 10°	2	2	2	2

Тест другий: відведення і протиставлення великого пальця. Початкове положення при фіксованому на столі передпліччя: долонею плазом. Більше 10 ° - 2 бали, до 10 ° - 1 бал, немає відведення - 0 ° (**рис. 1**)

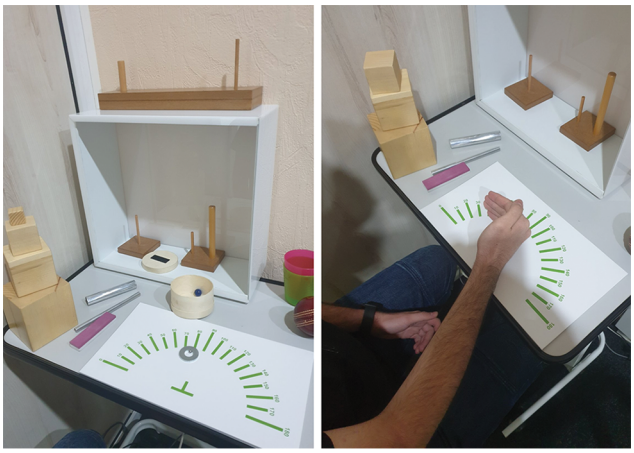


Рис. 1 – Проведення тесту екстензії пальців

Таким чином, при виконанні всіх завдань додаткового субтесту пацієнт одержує 12 балів.

Статистична обробка проводилася методами дисперсійного та кореляційного аналізу з використанням програмного забезпечення Statisica 13.0 (TIBCO, США) [20].

Результати дослідження. У структурі обстежених переважали чоловіки – 48 (53,9%) осіб. Середній вік склав 61,2±1,4 років, середня оцінка за шкалою NIHSS на момент виписки - 6,5±0,7 балів. Пацієнти зверталися до МЦ впродовж 20-90 днів після дебюту ГПМК. Всі хворі були амбулаторні на момент включення у дослідження. За локалізацією переважали парціальні інфаркти в басейні внутрішньої сонної артерії (PACI) – 72 випадки або 80,9%. У значної частини хворих відзначалися лакунарні інфаркти (LACI) – 17 (29,1%). Парез домінуючої верхньої кінцівки відзначався у 63 (70,8%) хворих, недомінуючої – у 26 (29,2%).

При оцінці функціонального стану пацієнтів середні значення за BI склали 65,4±1,4 балів, що відповідало за mRS 2,7±0,3 балів. Таким чином, для більшості хворих основні труднощі складала саме дисфункція верхньої кінцівки. Основні труднощі спостерігалися щодо таких навичок як писання (d170), використання засобів комунікації (стаціонарним та мобільним телефоном, комп'ютером, гаджетами – d360), рухів тонкої моторики (d440), приготування їжі (d630), прийому їжі (d550), вмивання (d510), особистої гігієни (d520) та користування туалетом (d530), тощо.

При оцінюванні за стандартним тестом ARAT через 3 місяці після інсульту середній бал склав 39,9±1,5, за субтестом EFAT – 8,3±0,4 балів, що відповідає загальній оцінці за ARAT+48,1±1,4 балів. Через 6 місяців оцінка за ARAT через 3 місяці після інсульту середній бал склав 43,4±1,2 балів (∆=+8,8%), за субтестом EFAT – 9,9±0,4 балів (∆=+19,3%), що відповідає загальній оцінці за ARAT+53,2±1,3 балів (∆=+10,6%) (**рис. 2**).

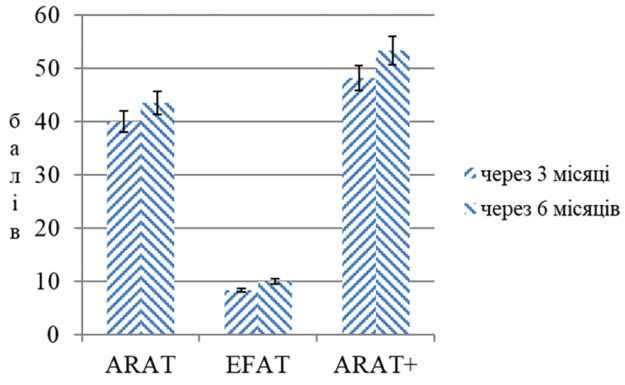


Рис. 2 – Динаміка відновлення функції верхньої кінцівки

Таким чином, найбільш приріст показників характерний для субтесту EFAT, який оцінює функцію випрямлення пальців кисті. Ми вважаємо цю обставину вельми обнадійливою щодо відновлення функції верхньої кінцівки в цілому. Дійсно при подальшому аналізі діагностичної цінності EFAT встановлено, шо його специфічність складає 95,6% при чутливості 98,5% (J=0,95). Така оцінка відповідає LR+=24,75, що дозволяє оцінювати прогностичну цінність як дуже високу.

Кореляційний аналіз показав, що результати субтесту EFAT та ARAT значущо корелюють між собою (r=0,72 p<0,01).

При оцінці внутрішньої узгодженості стандартного тесту ARAT та ARAT+встановлено, що а Кронбаха дорівнювала 0,87, що свідчить про високий ступінь узгодженості тестів.

Обговорення отриманих результатів. Від часу, коли пацієнт з інсультом потрапляє до відділення невідкладної допомоги, та до того, як він знову повернеться додому, він може перебувати у різних медичних закладах, як стаціонарних так й амбулаторних. Документування процесу відновлення у таких умовах має бути якомога більш ретельним, при чому при виборі шкал та оцінок слід віддавати найбільш універсальним, які враховують всі окремі патерни функціонального відновлення. Запропонований інструмент оцінки екстензорної функції верхньої кінцівки доповнює вже існуючі стандартні шкали та дає змогу більш точно моніторувати процес відновлення.

У консенсусному документі щодо загальних рекомендацій щодо оцінки ефективності реабілітації після перенесеного інсульту було зроблено висновок, що надмірна кількість інструментів оцінки є недоречною [1]. Термін «відновлення», який зазвичай використовується як синонім «відновлення рухової функції», повинен описувати регрес неврологічного дефіциту та реституцію [1, 2, 19]. При цьому слід чітко диференціювати відмінності між відновленням та компенсацією рухових функції. Така диференціація потенційно може бути досягнута шляхом поєднання кінематичних показників та клінічних оцінок [3, 12, 19]. Однак кінематичні методи є ресурсомісткими, дорогими і часто недоступними в клінічній реальності. Тому вдосконалення існуючих інструментів оцінки функції верхньої кінцівки у хворих що перенесли інсульт, має шляхом залучення додаткових субтестів, спрямованих на оцінку прогностично значущих аспектів рухової діяльності, до яких належить насамперед екстензорна функція.

Реабілітація тісно пов'язана з одужанням та компенсацією. Він визначається як «процес активних змін, за допомогою яких інвалід набуває знання та навички, необхідні для оптимальної фізичної, психологічної та соціальної функції» [1, 3, 19]. Реабілітація може включати поліпшення функцій організму, що виходить за межі початкових (передінсультних) можливостей, явище, яке спостерігається особливо в більш пізні періоди часу після інсульту. Рекомендовані терміни збору даних були виведені з біологічних процесів після інсульту та

складають п'ять часових вікон відновлення [12]. До них належать надгостра стадія (0–24 години), гостра стадія (1–7 днів після інсульту), рання підгостра стадія (від 7 днів до 3 місяців після інсульту), пізня підгостра стадія (3–6 місяців після інсульту), та хронічна стадія для всіх періодів часу, що перевищують 6 місяців [5].

Початкові місяці після інсульту піддаються множинним біологічним процесам і, таким чином, описуються трьома різними часовими вікнами. Гетерогенність даних під час набору первинного дослідження (тривалість часу від початку інсульту) окремих досліджень може істотно вплинути на його прогностичну точність [20]. Вікно відновлення також перевищує визначені раніше межі, що ще більше посилює необхідність функціональних вимірювань [1, 10-12]. Значний основний набір вимірювань, спрямованих на відновлення функцій кисті та руки, повинен представляти всі стадії, від гострої до хронічної, тим більше що відновлення функцій верхніх кінцівок має вирішальне значення практично для всіх видів повсякденного життя.

Висновки

1. При оцінці функціонального стану пацієнтів середні значення за BI склали 65,4±1,4 балів, що відповідало за mRS 2,7±0,3 балів.
2. Для більшості хворих основні труднощі складала саме дисфункція верхньої кінцівки. Основні труднощі спостерігалися щодо таких навичок як писання (d170), використання засобів комунікації (стаціонарним та мобільним телефоном, комп'ютером, гаджетами – d360), рухів тонкої моторики (d440), приготування їжі (d630), прийому їжі (d550), вмивання (d510), особистої гігієни (d520) та користування туалетом (d530), тощо.
3. При оцінюванні за стандартним тестом ARAT через 3 місяці після інсульту середній бал склав 39,9±1,5, за субтестом EFAT – 8,3±0,4 балів, що відповідає загальній оцінці за ARAT+48,1±1,4 балів. Через 6 місяців оцінка за ARAT через 3 місяці після інсульту середній бал склав 43,4±1,2 балів (Δ=+8,8%), за субтестом EFAT – 9,9±0,4 балів (Δ=+19,3%), що відповідає загальній оцінці за ARAT+53,2±1,3 балів (Δ=+10,6%)
4. Розроблений оригінальний тест оцінки функції екстензорів має специфічність складає 95,6% при чутливості 98,5% (J=0,95). Така оцінка відповідає LR+=24,75, що дозволяє оцінювати прогностичну цінність екстензії пальців як дуже високу.
5. Доцільне застосування тесту оцінки функції екстензорів разом із стандартним тестом ARAT (модифікований тест ARAT+). При оцінці внутрішньої узгодженості стандартного тесту ARAT та ARAT+встановлено, що $\alpha_{Кронбаха}$ = 0,87, що свідчить про високий ступінь узгодженості тестів.

Перспективи подальших досліджень пов'язані із подальшою валідацією розроблених інструментів оцінки функції верхньої кінцівки у хворих що перенесли інсульт, у різномовних середовищах.

References

1. Bavikatte G, Subramanian G, Ashford S, Allison R, Hicklin D. Early Identification, Intervention and Management of Post-stroke Spasticity: Expert Consensus Recommendations. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2021 Sep 20;13:11795735211036576. PMID: 34566442; PMCID: PMC8461119. doi: 10.1177/11795735211036576
2. Wolf S, Gerloff C, Backhaus W. Predictive Value of Upper Extremity Outcome Measures After Stroke-A Systematic Review and Metaregression Analysis. *Front Neurol.* 2021 Jun 10;12:675255. PMID: 34177780; PMCID: PMC8222610. doi: 10.3389/fneur.2021.675255
3. Levin MF, Magdalon EC, Michaelsen SM, Quevedo AA. Quality of Grasping and the Role of Haptics in a 3-D Immersive Virtual Reality Environment in Individuals With Stroke. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2015 Nov;23(6):1047-55. PMID: 25594971. doi: 10.1109/TNSRE.2014.2387412
4. Blumenfeld H. Neuroanatomy Through Clinical Cases, Second Edition, Text with Interactive eBook. NY: Sinauer Associates; 2011. 975 p.
5. Andersen KK, Olsen TS. One-month to 10-year survival in the Copenhagen stroke study: interactions between stroke severity and other prognostic indicators. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011 Mar-Apr;20(2):117-23. PMID: 20580257. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.10.009
6. Magnusson G, Ballegaard S, Karpatschof B, Nyboe J. Long-term effects of integrated rehabilitation in patients with stroke: a nonrandomized comparative feasibility study. *J Altern Complement Med*. 2010 Apr;16(4):369-74. PMID: 20423207. doi: 10.1089/acm.2009.0097
7. McLaren R, Signal N, Lord S, Taylor S, Henderson J, Taylor D. The volume and timing of upper limb movement in acute stroke rehabilitation: still room for improvement. *Disabil Rehabil*. 2020 Nov;42(22):3237-3242. PMID: 30951402. doi: 10.1080/09638288.2019.1590471
8. Borges LR, Fernandes AB, Melo LP, Guerra RO, Campos TF. Action observation for upper limb rehabilitation after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 31;10(10):CD011887. PMID: 30380586; PMCID: PMC6517007. doi: 10.1002/14651858.CD011887.pub2

9. Cooray C, Mazya MV, Bottai M, Scheitz JF, Abdul-Rahim AH, Moreira TP, et al. Are you suffering from a large arterial occlusion? Please raise your arm! *Stroke Vasc Neurol*. 2018 Sep 3;3(4):215-221. PMID: 30637127; PMCID: PMC6312073. doi: 10.1136/svn-2018-000165
10. Grattan ES, Velozo CA, Skidmore ER, Page SJ, Woodbury ML. Interpreting Action Research Arm Test Assessment Scores to Plan Treatment. *OTJR (Thorofare N J)*. 2019 Jan;39(1):64-73. PMID: 29444623; PMCID: PMC6070435. doi: 10.1177/1539449218757740
11. Lang CE, Waddell KJ, Barth J, Holleran CL, Strube MJ, Bland MD. Upper Limb Performance in Daily Life Approaches Plateau Around Three to Six Weeks Post-stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2021 Oct;35(10):903-914. PMID: 34510934; PMCID: PMC8442937. doi: 10.1177/15459683211041302
12. Simpson LA, Hayward KS, McPeake M, Field TS, Eng JJ. Challenges of Estimating Accurate Prevalence of Arm Weakness Early After Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2021 Oct;35(10):871-879. PMID: 34319189; PMCID: PMC8442135. doi: 10.1177/15459683211028240
13. Nakayama H, Jørgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. Compensation in recovery of upper extremity function after stroke: the Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994 Aug;75(8):852-7. PMID: 8053790. doi: 10.1016/0003-9993(94)90108-2
14. Kwakkel G, Wagenaar RC, Twisk JW, Lankhorst GJ, Koetsier JC. Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: a randomised trial. *Lancet.* 1999 Jul 17;354(9174):191-6. PMID: 10421300. doi: 10.1016/S0140-6736(98)09477-X
15. Smania N, Paolucci S, Tinazzi M, Borghero A, Manganotti P, Fiaschi A, et al. Active finger extension: a simple movement predicting recovery of arm function in patients with acute stroke. *Stroke.* 2007 Mar;38(3):1088-90. PMID: 17255546. doi: 10.1161/01.STR.0000258077.88064.a3.
16. Houwink A, Nijland RH, Geurts AC, Kwakkel G. Functional recovery of the paretic upper limb after stroke: who regains hand capacity? *Arch Phys Med Rehabil*. 2013 May;94(5):839-44. PMID: 23201317. doi: 10.1016/j.apmr.2012.11.031.
17. Jonsdottir J, Thorsen R, Aprile I, Galeri S, Spannocchi G, Beghi E, et al. Arm rehabilitation in post stroke subjects: A randomized controlled trial on the efficacy of myoelectrically driven FES applied in a task-oriented approach. *PLoS One*. 2017 Dec 4;12(12):e0188642. PMID: 29200424; PMCID: PMC5714329. doi: 10.1371/journal.pone.0188642
18. Plantin J, Verneau M, Godbolt AK, Pennati GV, Laurencikas E, Johansson B, et al. Recovery and Prediction of Bimanual Hand Use After Stroke. *Neurology*. 2021 Aug 17;97(7):e706-e719. PMID: 34400568; PMCID: PMC8377875. doi: 10.1212/WNL.0000000000012366
19. International Classification of Functionality. Available from: https://www.icf-research-branch.org/download
20. Borovikov VP. STATISTICA: Iskusstvo analiza dannykh na kompyutere [Statistica: The art of data analysis on the computer]. SPb: Piter; 2003. 700 s. [Russian]

УДК 615.82.1:615.825.6

ИНСТРУМЕНТЫ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПЕРЕНЕСШИХ ИНСУЛЬТ: ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЭКСТЕНЗИИ ПАЛЬЦЕВ

Храмцов Д. М., Ворохта Ю., Сазонов В. Ю., Грищенко Г. В., Котов С. А.

Резюме. *Целью исследования* было определение прогностической роли экстензии пальцев кисти и оценки функции верхней конечности у больных перенесших инсульт.

Объект и методы. Исследование выполнено на базе МЦ «Эксперт Хелс» и клинических подразделений ЧМНУ им. П. Могилы в течение 2020-2021 гг. Обследовано 89 пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу с парезом верхней конечности. Все больные были обследованы в соответствии с действующим клинических протоколов через 3 и 6 месяцев после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения. Дополнительно пациентам проводили стандартный тест исследования функции руки - Action Research Arm Test (ARAT), а также расширенный тест - ARAT +в собственной модификации (IsoTren LTD).

Результаты. При оценке функционального состояния пациентов средние значения по BI составили 65,4±1,4 баллов, что соответствовали по mRS 2,7±0,3 баллам. Основные трудности наблюдались в отношении таких навыков как письмо (d170), использование средств коммуникации (стационарным и мобильным телефоном, компьютером, гаджетами - d360), движений тонкой моторики (d440), приготовление пищи (d630), приема пищи (d550), умывания (d510), личной гигиены (d520) и пользования туалетом (d530) и тому подобное. При оценке по стандартному тесту ARAT через 3 месяца после инсульта средний балл составил 39,9±1,5, по субтестом EFAT - 8,3±0,4 баллов, что соответствует общей оценке по ARAT +48,1±1,4 баллов. Через 6 месяцев оценка по ARAT через 3 месяца после инсульта средний балл составил 43,4±1,2 баллов (Δ = +8,8%), за субтестом EFAT - 9,9±0,4 баллов (Δ = +19 3%), что соответствует общей оценке по ARAT +53,2±1,3 баллов (Δ = +10,6%)

Выводы. Разработан оригинальный тест оценки функции экстензоров имеет специфичность 95,6% при чувствительности 98,5% (J = 0,95). Такая оценка соответствует LR+= 24,75, что позволяет оценивать прогностическую ценность экстензии пальцев как очень высокую. При оценке внутренней согласованности стандартного теста ARAT и ARAT +установлено, что $\alpha_{Кронбаха}$ = 0,87, что свидетельствует о высокой степени согласованности тестов.

Целесообразно применение теста оценки функции экстензорах вместе со стандартным тестом ARAT (модифицированный тест ARAT +).

Ключевые слова: функциональное восстановление, диагностика, верхняя конечность, острое нарушение мозгового кровообращения.

UDC 615.82.1:615.825.6

Tools for Assessing the Function of the Upper Extremity in Patients with Stroke: the Prognostic Role of Finger Extension

Khramtsov D. M., Vorokhta Yu. M., Sazonov V. Yu., Grishchenko G. V., Kotov S. A.

Abstract. *The purpose of the study* was to determine the prognostic role of finger extension and to assess the function of the upper extremity in patients with stroke.

Materials and methods. The study was performed on the basis of the Medical Center «Expert Health» and clinical units of Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine during 2020-2021. 89 patients who underwent acute cerebrovascular accident by ischemic type with paresis of the upper extremity were examined. All patients were examined in accordance with current clinical protocols in 3 and 6 months after undergoing stroke. Additionally, patients underwent a standard hand function test – Action Research Arm Test, as well as an extended test – Action Research Arm Test +in its own modification (IsoTren LTD). Statistical processing was performed by methods of analysis of variance and correlation using Statisica 13.0 software (TIBCO, USA).

Results and discussion. When assessing the functional status of patients, the average values of Barthel Index were 65.4±1.4 points, which corresponded to 2.7±0.3 points by modified Rankin Scale. The main difficulties were observed in such skills as writing (d170), use of means of communication (landline and mobile phone, computer, gadgets – d360), fine motor movements (d440), cooking (d630), eating (d550), washing (d510), personal hygiene (d520) and toilet use (d530), etc. When evaluated according to the standard Action Research Arm Test 3 months after the stroke, the average score was 39.9±1.5, according to the subtest of the Extensors' Function Assessment Test – 8.3±0.4 points, which corresponds to the overall score for Action Research Arm Test +of 48.1±1.4 points. After 6 months, the score of the Action Research Arm Test 3 months after the stroke, the average score was 43.4±1.2 points (Δ = +8.8%), according to the subtest of the Extensors' Function Assessment Test – 9.9±0.4 points (Δ = +19.3%), which corresponds to the overall score on Action Research Arm Test +of 53.2±1.3 points (Δ = +10.6%). Correlation analysis showed that the results of the subtest of the Extensors' Function Assessment Test and Action Research Arm Test significantly correlate with each other (r = 0.72 p <0.01).

The developed original test to assess the function of extensors has a specificity of 95.6% with a sensitivity of 98.5% (J = 0.95). This estimate corresponds to LR += 24.75, which allows us to assess the prognostic value of finger extension as very high. When assessing the internal consistency of the standard test Action Research Arm Test and Action Research Arm Test +, it was found that $\alpha_{Cronbach}$ = 0.87, which indicates a high degree of consistency of the tests.

Conclusion. It is advisable to use the extensor function assessment test together with the standard Action Research Arm Test (modified Action Research Arm Test +).

Keywords: functional recovery, diagnosis, upper extremity, acute cerebrovascular accident.

ORCID and contributionship:

Denys M. Khramtsov : 0000-0001-9254-5814 [A,B,D,E,F]
Yurii M. Vorokhta : 0000-0002-8390-4261 [C,D,E,F]
Vyacheslav Yu. Sazonov : 0000-0002-3027-4569 [B,D]
Gennadii V. Grischenko : [A, D]
Serhii A. Kotov : [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:
Denys Khramtsov
PMC “Expert Health”
1, Vatutina St., Odesa 65000, Ukraine
tel: +380970671111, e-mail: experthealth.od@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/jmbs06.05.255
УДК 616-08-035;616.216.1-089.87
Шкорботун Я. В. [1, 2], Курик О. Г.[3]

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МУКОПЕРІОСТУ ГАЧКОПОДІБННОГО ВІДРОСТУ ПРИ ОКРЕМИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОГО СИНУСУ

[1] Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ, Україна
[2] Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, Київ, Україна
[3] Національний медичний університете імені акад. О. О. Богомольця, Київ, Україна

Мета – вивчити гістологічні особливості мукоперіосту та підлеглої кістки в ділянці остіомеатального комплексу при окремих захворюваннях навколоносових синусів: хронічний риносинусит з назальними поліпами, кісти верхньощелепного синусу, грибкове тіло синусу та післяопераційні рубцеві зміни в ділянці остіуму.

Матеріал та методи. Досліджено гістологічні особливості фрагментів гачкоподібного відростку, видалених при ендоскопічних втручаннях у 45 пацієнтів: при кістах верхньощелепного синуса – 12 осіб (група 1), хронічному риносинуситі з назальними поліпами – 13 осіб (група 2), грибковому тілі синусу – 13 осіб (група 3), та при післяопераційних рубцевих змінах в ділянці остіомеатального комплексу – 7 осіб (група 4). Оцінювався стан епітеліального шару мукоперіосту, структури власної пластинки, періостального шару та підлеглої кістки.

Результати. У 91,67±0,08% пацієнтів з кістами верхньощелепного синусу відсутні ознаки змін мукоперіосту та кістки гачкоподібного відростка.

У більшості пацієнтів груп 2 та 3 виявлено набряк мукоперіосту із переважною реакцією мукозального шару та власної пластинки.

Фіброзні зміни гачкоподібного відростка найчастіше виявлялись після виконаного втручання 71,43±0,13% та при хронічному риносинуситі з назальними поліпами - 53,85±0,14%. Це підтверджує значимість фактора травмування мукоперіосту із підлеглою кіскою для розвитку грубих адгезивних змін між періостом та кістковою тканиною.

Остеїт гачкоподібного відростка виявлено у осіб 38,46±0,13% групи 2, 15,38±0,1% – групи 3, 28,57±0,17% – групи 4.

Висновки. Ознаки періоститу та остеїту гачкоподібному відростку частіше виявлялись у пацієнтів із нейтрофільною інфільтрацією мукоперіосту при хронічному риносинуситі з назальними поліпами та при грибкових тілах синусу. Наявність в анамнезі хірургічних втручань із травмою періосту та кістки сприяє розвитку рубців та призводить до формування щільного сполучення між кісткою та періостом (53,85±0,14%), що можна розцінювати як фактор ризику що до розривів останнього при його відшаруванні при синусліфтингу, тому при виконанні хірургічних втручань на верхньощелепній пазусі, для збереження умов для можливої дентальної імплантації, слід уникати надмірного травмування періостального шару мукоперіосту.

Ключові слова: хронічний риносинусит з назальними поліпами, кіста верхньощелепного синусу, грибкове тіло синусу, післяопераційний рубець, гачкоподібний відросток.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Удосконалення методів діагностики та лікування пацієнтів з окремими запальними та онкологічними захворюваннями вуха, носа та горла», № держ. реєстрації 0117U006094; та «Оптимізація надання спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги хірургічного профілю на принципах «хірургії швидкого шляху» при окремих захворюваннях щитоподібної та прищитоподібних залоз, носоглотки, внутрішніх і репродуктивних органів, черевної стінки, судин і суглобів, зокрема з використанням атомно-силової мікроскопії та із застосуванням методу преламінації для обробки імплантатів», № державної реєстрації 0119U001046.

Вступ. Важлива роль у фізіології та патофізіології носа та навколоносових синусів належить слизовій оболонці. Як відомо, порожнина носу та навколоносові синуси вкриті псевдобагатошаровим епітелієм, в складі якого є миготливі, келиховидні, а також короткі та довгі вставні епітеліоцити [1].

Стан мукоперіосту верхньощелепного синусу (ВЩС) визначає реалізацію багатьох функцій носової порожнини та приносових синусів, зокрема їх дренування, очищення та біологічний захист. Особливо часто виявляються зміни мукоперіосту в альвеолярній бухті ВЩС, що пов'язано із можливістю впливу в цій ділянці як риногенного. так і одонтогенного фактору внаслідок патології зубів верхньої щелепи. Разом з тим, стан мукоперіосту в гайморовій пазусі, зокрема в цій ділянці, є визначальним при плануванні субантральної аугментації кістки перед дентальною імплантацією.

Так, за даними A.Insua at all. [2] ефективність синусліфтингу в значній мірі залежить від васкуляризації періосту над ділянкою втручання та стану кровообігу в ньому. Це є одним із основних факторів ризику виникнення ускладнень при субантральній аугментації кістки верхньої щелепи.

Таким чином, перед прийняттям рішення про можливість дентальної імплантації, особливо у випадках необхідності виконання синусліфтингу, у пацієнтів з хронічним запальним процесом в навколоносових синусах важливо оцінити стан стінок ВЩС. Адже наявність мукозиту і потовщення слизової оболонки, які є невід'ємною ознакою цього захворювання, можуть суттєво впливати на виникнення післяопераційних ускладнень таких, як перфорація мукоперіосту та міграція остеопластичних мас [2, 3].

Одним із різновидів хронічного риносинуситу (ХРС), який часто зустрічається в сучасній медичні практиці – це синусит із грибковим тілом. Для грибкових процесів у приносових синусах, окрім мукоперіоститу, у 60 - 80% випадків характерне запалення прилеглої кістки – остеїт (зменшення щільності та збільшення товщини кістки, підлеглої до запаленого мукоперіосту) [4].

Якість кістки альвеолярного відростка верхньої щелепи взаємопов'язана із прогнозом що до остеоінтеграції дентальних імплантів [5]. Тому, важливим при виконанні аугментації кістки у хворих з хронічним риносинуситом є оцінка не лише змін у мукоперіості, а й в прилеглій кістці.

За даними томографії, остеїт притаманний більше 80% пацієнтів з грибковим враженням синусу і близько 40 % осіб з хронічним синуситом іншої етіології [6].

Також важливе значення має стан мукоперіосту після загоєння рани у пацієнтів, яким виконувалось до цього хірургічне втручання. Адже травмуванням мукоперіосту та підлеглої кістки призводить до розвитку адгезивного процесу між залишками періосту та кістковою тканиною. Про необхідність ощадливого відношення до періосту при ендоскопічній хірургії синусів з приводу грибкових тіл наголошує M. Sawatsubashi [7].

Зважаючи на особливості дренування верхньощелепного синусу (через ділянку остіомеатального комплексу) та типовий хід втручання з антростомією в середньому носовому ході, обов'язковим елементом якого є часткове або повне видалення гачкоподібного відростка, доцільним є дослідження стану кістки та мукоперіосту цього анатомічного утворення, як приклад реакції ділянки респіраторного миготливого епітелію на наявність окремих видів патології та травмування при хірургічних втручаннях.

Мета дослідження. Вивчити гістологічні особливості мукоперіосту та підлеглої кістки в ділянці остіомеатального комплексу при окремих захворюваннях навколоносових синусів: ХРС з назальними поліпами, кісти ВЩС, грибкове тіло ВЩС та післяопераційні рубцеві зміни ОМК.

Матеріал та методи дослідження. Було досліджено фрагменти остіомеатального комплексу, видалені в ході виконання ендоскопічних хірургічних втручань у 45 пацієнтів Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами при таких патологічних процесах, як кісти верхньощелепного синуса - 12 осіб (група 1), хронічний риносинусит з назальними поліпами - 13 осіб (група 2), грибкове тіло синусу - 13 осіб (група 3), та при рубцях змінах (стан після раніше перенесених хірургічних втручань) в ділянці ОМК – 7 осіб (група 4). Із пацієнтів останньої групи (з рубцевими післяопераційними змінами в ділянці ОМК) - 4 хворих первинно прооперовані з приводу хронічного риносинуситу, 2 - з приводу кіст верхньощелепного синусу, у одного пацієнта виконувалась пластика середньої носової раковини – конхопластика.

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.

В якості матеріалу для дослідження використовували фрагменти мукоперіосту із підлеглою кісткою гачкоподібного відростку, який видалявся в ході виконання ендоскопічного ендоназального втручання.

Досліджувані фрагменти фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, далі виконували декальцинацію кісткової тканини в розчині Трилон-Б. Після декальцинації матеріал проводили в гістопроцесорі карусельного типу STP-120, для заливки парафінових блоків використовували станцію EC-350. Різання парафінових блоків виконували на ротаційному мікротомі серії HM - 340E, фарбували препарати гематоксиліном - еозином на апараті Robot-Stainer HMS-740 в автоматичному режимі. Вся зазначена апаратура виробництва фірми MICROM International GmbH. Вивчали гістологічні препарати під мікроскопом Axioskop 40 з фотокамерою Axio Cam MRc5 (Carl Zeiss).

Виявлені гістологічні особливості фрагментів, що досліджувались аналізували із врахуванням стану епітеліального шару мукоперіосту, структури власної пластинки, та розміщеного під нею періостального шару. Враховувалась наявність ознак розширення того чи іншого шару, виявляли ділянки інфільтрації клітинними елементами, оцінювали наявність та вираженість фіброзу між періостом і підлеглою кісткою. Також аналізувався стан кістки гачкоподібного відростку на предмет виявлення явищ остеїту.

Статистична обробка результатів наукових досліджень здійснювалася за допомогою методів варіаційної статистики, для чого використовувався непараметричний метод – точний критерій Фішера. Довірчий інтервал (ДІ) прийнятий за 95% (розраховувався методом Вілсона з корекції на безперервність), граничний ризик помилки - менше 5% (p <0,05) [8].

Результати дослідження. В ході виконання дослідження виявлено, що у пацієнтів з різною патологією притаманні свої особливості. Отримані в ході гістологічного дослідження дані представлені у **таблиці 1.**

Як видно з **табл. 1**, у осіб, оперованих з приводу кіст верхньощелепного синусу (група 1) зміни мукоперіосту гачкоподібного відростка практично не виявлялись. Лише у одного (8,33±0,08%) пацієнта було відмічено наявність набряку власної пластинки, що супроводжувалось її розширенням (потовщенням), при цьому мукозальний, періостальний шар а також підлегла кістка не були зміненими і відповідали таким, які описані у інших осіб цієї груп.

Таблиця 1 – Гістологічні особливості виявлені у кістково-мукоперіостальних блоках гачкоподібного відростку при захворюваннях верхньощелепного синусу

Групи пацієнтів (n- кількість осіб)	Частка осіб в групі з виявленою ознакою n(%)				Значимість відмінностей (Р-критерій)
	Група 1 n=12	Група 2 n=13	Група 3 n=13	Група 4 n=7	
Набряк мукозального шару	0 (0,0%) ДІ95 (0,0; 30,13)	10 (76,92%) ДІ95% (45,98;93,84)	6 (46,15%) ДІ95% (20,4; 73,88)	2 (28,57%) ДІ95 (5,11; 69,74)	P_{1-2}<0,05; P_{1-3}<0,05;
Набряк власної пластинки	1 (8,33%) ДІ95 (0,44; 40,24)	13 (100,0%) ДІ95% (71,66; 100,0)	8 (61,54%) ДІ95% (32,28; 84,87)	2 (28,57%) ДІ95 (5,11; 69,74)	P_{1-2}<0,05; P_{1-3}<0,05;
Набряк періосту	0 (0,0%) ДІ95 (0,0; 30,13)	5 (38,46%) ДІ95% (15,13; 67,72)	5 (38,46%) ДІ95% (15,13; 67,72)	2 (28,57%) ДІ95 (5,11; 69,74)	P_{1-2}<0,05; P_{1-3}<0,05;
Інфільтрація еозинофілами	0 (0,0%) ДІ95 (0,0; 30,13)	10 (76,92%) ДІ95% (0,46;0,94)	0 (0,0%) ДІ95% (0,0; 28,34)	2 (28,57%) ДІ95 (5,11; 69,74)	P_{1-2}<0,05; P_{2-3}<0,05;
Інфільтрація нейтрофілами	0 (0,0%) ДІ95 (0,0; 30,13)	7 (53,85%) ДІ95% (26,12; 79,6)	5 (38,46%) ДІ95% (15,13; 67,72)	1 (14,29%) ДІ95 (0,75; 58,0)	P_{1-2}<0,05; P_{1-3}<0,05;
Фіброз періосту	0 (0,0%) ДІ95 (0,0; 30,13)	7 (53,85%) ДІ95% (26,12; 79,6)	2 (15,38%) ДІ95% (2,71; 46,33)	5 (71,43%) ДІ95 (30,26; 94,89)	P_{1-2}<0,05; P_{1-4}<0,05; P_{2-3}<0,05; P_{3-4}<0,05;
Адгезивні зміни кістки та періосту	0 (0,0%) ДІ95 (0,0; 30,13)	1 (7,69%) ДІ95% (0,4; 37,91)	0 (0,0%) ДІ95% (0,0; 28,34)	4 (57,14%) ДІ95 (20,24; 88,19)	
Остеїт	0 (0,0%) ДІ95 (0,0; 30,13)	5 (38,46%) ДІ95% (15,13; 67,72)	2 (15,38%) ДІ95% (2,71; 46,33)	2 (28,57%) ДІ95 (5,11; 69,74)	P_{1-2}<0,05;

У зразках інших пацієнтів з кістами верхньощелепного синусу відмічалась гістологічна структура, яка притаманна слизовій оболонці ділянки ОМК (остіо-меатального комплексу) в нормі [9, 10]. Зокрема чітко ідентифікувались кісткова тканина та мукоперіост, який в свою чергу розділяється на періост, власну пластинку та мукозальний шар (**рис. 1**).

При аналізі гістологічних препаратів мукоперіостальних блоків гачкоподібного відростка у пацієнтів інших груп виявлено, що архітектоніка епітелію у всіх досліджуваних зразках була зміненою.

За результатами гістологічного аналізу слизової оболонки порожнини носа, у осіб з інших груп відмічався ряд особливостей, що відрізняло їх від нормальної будови. При аналізі даних пацієнтів

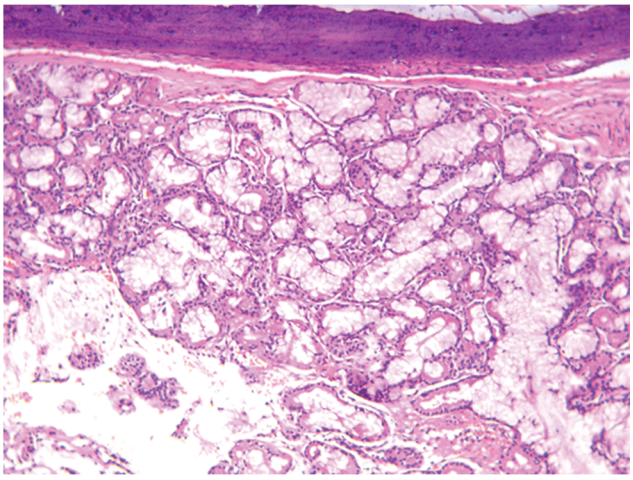


Рис. 1 – Муоперіостальний фрагмент гачкоподібного відростка пацієнта з кістою верхньощелепового синусу. Гістологічна структура відповідає нормі. Ознаки патології періосту та кістки відсутні. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Зб. Х200

групи 2 з хронічним риносинуситом з назальними поліпами (**рис. 2**), за типом клітин, які переважно інфільтрували мукоперіост, можна виділити наступні варіанти: еозинофільний, нейтрофільний чи змішаний (еозинофільно-нейтрофільна інфільтрація). Встановлено, що у 6 (46,15±0,14%) осіб відмічається еозинофільна інфільтрація та у 3 (23,08±0,12%) – нейтрофільна, а у 4 (30,77±0,13%) - змішана еозинофільна-нейтрофільна.

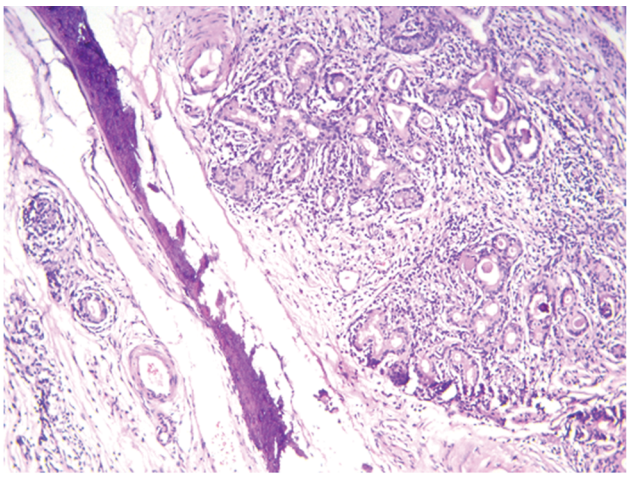


Рис. 2 – Гіперплазія залозистих елементів В слизовій запальна інфільтрація нейтрофілами. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Зб. х100

У 6 (46,15±0,14%) зразках відмічався незначний або помірний набряк тканин, переважно еозинофільна інфільтрація. Фіброзні зміни, виявлялись локально лише у одного з цих шести пацієнтів. Такий тип гістологічної картини є подібним до такого, що описують при еозинофільному чи аутоімунному запальному процесі. У 4 (30,77±0,13%) пацієнтів, відмічалась еозинофільна інфільтрація із скупченнями нейтрофілів у стромальних елементах на фоні помірного розширення lamina propria з досить вираженими фіброзними змінами. Наявність скупчень нейтрофілів можна вважати маркером приєднання бактеріального запалення, яке очевидно у цієї групи пацієнтів має значення у патогенезі патологічного процесу. У 3 (23,08±0,12%) пацієнтів відмічалось інша гістологічна картина, яка характеризувалась переважанням у стромі досить рівномірно розподілених лімфоплазмоцитарних та нейтрофільних клітинних елементів із рідкими включеннями еозинофілів, спостерігався набряк власної пластинки з теж вираженими фіброзними змінами. Покривний шар епітелію характеризувався певною дезорганізацією із збільшенням кількості келихоподібних клітин при зменшенні частки війчастих клітинних елементів.

Періостальний шар у пацієнтів з хронічним риносинуситом з поліпозом у пацієнтів підгрупи із нейтрофільною інфільтрацією був із ознаками запалення. При чому, серед цих пацієнтів спостерігаються найбільш виражені явища фіброзу, але межа кістка/періост були не зміненими, без ознак дезорганізації будови. Також слід зауважити, що у 5 (38,46±0,13%) осіб з групи хронічного риносинуситу з назальними поліпами відмічались зміни структури кістки, які можна охарактеризувати, як остеїт. При цьому у 1 пацієнта була еозинофільна інфільтрація, у 1 - еозинофільно-нейтрофільна а 3 інших – нейтрофільна. У всіх цих 5 препаратах відмічено ознаки ремоделювання кістки - «розпушення її структури» з формуванням ділянок губчастої кістки в поверхневих та глибоких її шарах.

При дослідженні результатів біопсії у осіб з грибковими тілами синусів відмічено, що у 5 (38,46±0,13%) випадках мукоперіост та підлегла кістка гачкоподібного відростку були практично незміненими.

У 8 (61,54±0,13%%) пацієнтів спостерігаються зміни мукоперіосту гачкоподібного відростка різної вираженості, відмічалась наявність епітеліїту з ділянками плазморрагії, набряком і розпушенням власної пластинки слизової оболонки. При цьому у 5 (38,46±0,13%) випадках відмічена інфільтрація її лейкоцитами, переважно нейтрофілами та макрофагами. Судини мікроциркуляторного русла паретично розширені з різко вираженим повнокрів'ям, відмічаються дрібновогнищеві діапедезні та періваскулярні крововиливи. Крім того, у групі осіб із наявністю реакції слизової оболонки був реактивно змінений періост. Так у 5 (38,46±0,13%) осіб відмічався його набряк і у двох з них - фіброзні зміни мукоперіосту (**рис. 3**). Кісткова основа гачкоподібного відростка у 2 (15,38±0,1%) пацієнтів цієї групи була з елементами реактивного остеїту (зменшення щільності кістки).

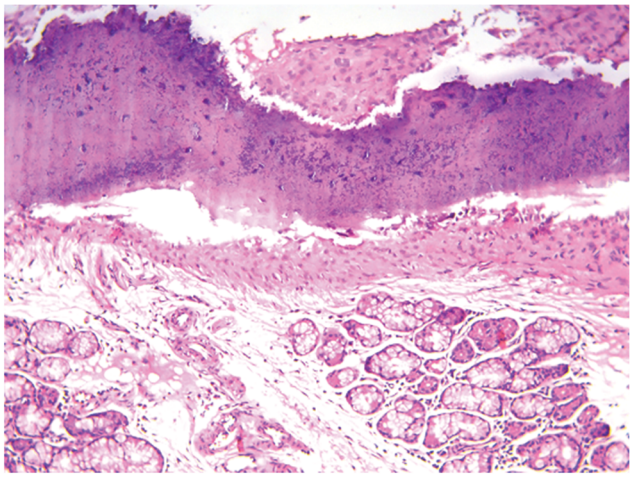


Рис. 3 – Хронічний риносинусит з грибковим тілом синуса в стадії загострення. Фіброзні зміни періостального шару, ознаки реакції кісткової тканини з порушення структури. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Зб. х200

Необхідно зазначити, що ознак інвазії грибка в слизову оболонку не виявлено у жодного із 13 пацієнтів з грибковими тілами синусів.

У зразках 7 осіб, у котрих в анамнезі було хірургічне втручання з маніпуляціями на гачкоподібному відростку, що підтверджено даними передопераційної комп'ютерної томографії виконувався аналіз стану кістково-періостального з'єднання у зразку. Встановлено що у пацієнтів цієї групи фіброзні зміни періостального шару відмічались у 5 (71,43±0,17%) хворих з 7, при чому у 4 (57,14±0,19%) - відмічено досить щільне з'єднання із порушенням гладкого контуру кортикального шару кістки (**рис. 4**). При цьому кістка мала ознаки ремоделювання і відновлення структури. Зміни власної пластинки та мукозального шару визначався основним захворюванням з приводу якого виконувалось втручання. Так при реопераціях з приводу кіст верхньощелепного синусу (2 випадка) слизова оболонка була практично без змін. Разом з тим у більш глибоких її шарах відмічено ознаки фіброзу. У одного пацієнта (14,29±0,13%), що був реоперований з приводу синехії середнього носового ходу із порушенням евакуації слизу за рахунок рециркуляції з допоміжного отвору, відмічались нормальна будова мукоперіосту із тонкою структурно правильною слизовою оболонкою.

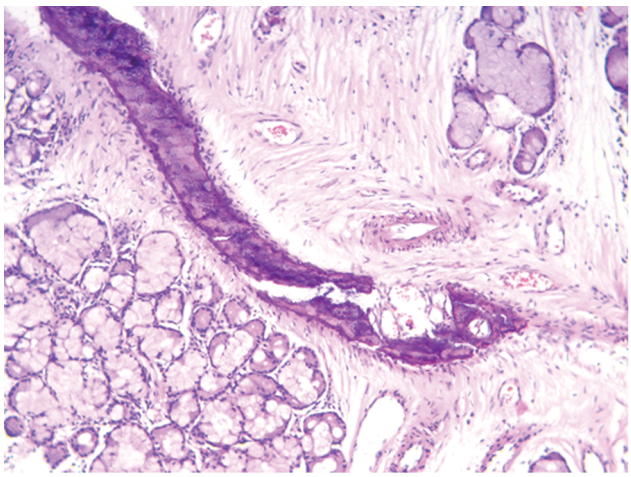


Рис. 4 – Фіброзні зміни періосту, адгезія з кісткою в місці травмування. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Зб. х100

У 4-х пацієнтів, що реоперовані з приводу хронічного риносинуситу у 3 –х осіб виявлено виражені фіброзні зміни періосту зі щільним фіброзним з'єднанням із підлеглою кісткою. Шари мукоперіосту, що розміщені вище мали подібні зміни, що у пацієнтів 2-ї групи – набряк та інфільтрація мукозального шару і власної пластинки переважно еозинофілами. Ознаки остеїту виявлено у 28,57±0,17% осіб цієї групи.

Обговорення отриманих результатів. Узагальнюючи отримані результати звертає на себе увагу те, що у переважаючої більшості (91,67±0,08%) пацієнтів з кістами верхньощелепного синусу відсутні ознаки змін зі сторони гачкоподібного відростка, що може вказувати на те, що для обстежених пацієнтів, не було характерним наявність хронічного запального процесу із блокуванням ОМК, як фактору розвитку виявлених у них кіст. Також на відсутність гістологічних та рентгенологічних змін у цій ділянці у пацієнтів з кістами синусів вказують інші автори [11, 12].

В той же час, для пацієнтів груп 2 та 3 із хронічним риносинуситом із назальними поліпами та грибковим тілом синуса притаманні більш виражені зміни мукоперіосту із переважною реакцією мукозального шару та власної пластинки, що відображає особливості патогенезу кожного із вищевказаних патологічних станів.

Необхідно зазначити, що виявлене таке співвідношення підгруп хронічного риносинуситу за типом клітинної інфільтрації відрізняється від описаних в публікаціях інших авторів [13, 14].

Це пояснюється тим, що критеріями виключення при наборі матеріалу, були пацієнти з нейтрофільним типом запалення, у котрих із складніше досягти контрольованості запального процесу складно, а отже вони не входили у когорту обстежених.

Що ж до фіброзних змін періосту, то у осіб другої групи вони виявлялись досить часто 53,85±0,14%, в той час, як в третій – лише 15,38±0,1%, тоді, яку осіб після втручання – у переважаючої більшості – 71,43±0,13% осіб, що достовірно більше ніж у осіб першої та третьої груп. Це підтверджує значимість фактору травмування мукоперіосту із підлеглою кіскою для розвитку грубих адгезивних змін між періостом та кістковою тканиною.

Частка осіб з остеїтом гачкоподібного відростка була найбільшою у осіб другої групи – 38,46±0,13%, а в третій склала лише 15,38±0,1% За даними літератури зміни кістки стінки синусів характерні для обох цих станів але з більшою частотою зустрічаються при грибкових тілах синусів ніж при хронічних риносинуситах з назальними поліпами [6, 15]. Цю відмінність можна пояснити тим, що при грибковому процесу остеїт розвивається первинно в кістці у ділянці контакту грибкового тіла із мукоперіостом, в даному ж дослідженні аналізувався стан тканин остіомеатального комплексу. При хронічному риносинуситі відмічається більш дифузні зміни мукоперіосту а отже і реакція кістки може виявлятись у різних ділянках в тому числі і у гачкоподібному відростку.

Таким чином можна узагальнити, що гістологічні особливості виявлені на рівні періостального шару в різних групах та контакт його із підлеглою кісткою є фактором, який визначає еластичність та адгезію періосту. Слід зазначити, що подібні його зміни мають важливе значення для безпечності відшарування при субантральній аугментації кістки. Адже при помірному фіброзі можна сподіватись на збільшення щільності періосту а отже і збільшення стійкості його до розривів під час відшарування. Але чим більш виражений фіброз, тим менша його еластичність, а отже ризик розривів при відшаруванні та елевації періосту для введення під нього остеогенного матеріалу зростає. Наявність ділянок із більш щільною адгезією між періостом та прилеглою кісткою вказує на необхідність прикладання хірургом більших зусиль для його елевації, що звичайно збільшує ризик виникнення перфорацій.

Висновки

1. Зміни періосту та кістки більш притаманні пацієнтам із нейтрофільною інфільтрацією мукоперіосту при хронічному риносинуситі з назальними поліпами та при грибкових процесах.
2. Наявність в анамнезі хірургічних втручань із травмою періосту та кістки сприяє розвитку рубців та призводить до формування щільного сполучення між кісткою та періостом (53,85±0,14%), що можна розцінювати як фактор ризику що до розривів останнього при його відшаруванні при синусліфтингу.
3. При виконанні хірургічних втручань на верхньощелепній пазусі, для збереження умов для можливої дентальної імплантації, слід уникати надмірного травмування періостального шару мукоперіосту з метою уникнення грубого рубцювання, що значно погіршує прогноз щодо ефективного імплантаційного відновлення зубного ряду.

Перспективи подальших досліджень. Продовження дослідження шляхом порівняння гістологічних та рентгенологічних особливостей гачкоподібного відростка та порівняння стану мукоперіосту цієї ділянки із такою в просвіті синусів дозволить поглибити знання про патогенез захворювань верхньощелепного синусу та підвищити ефективність медикаментозного і хірургічного лікування пацієнтів із досліджуваними захворюваннями синуса.

References

1. Magomedov MM, Zeinalova DF, Magomedova NM, Starostina AE. Funkcional'noe sostojanie slizistoj obolochki polosti nosa i okoklonosovyh pazuh posle radikal'yh i maloinvazivnyh hirurgicheskih vmeshatel'stv [The functional conditions of nasal cavity mucosa and paranasal sinuses following radical and minimally invasive surgical interventions]. *Vestn Otorinolaringol*. 2016;81(2):88-92. [Russian]. PMID: 27351042. doi: 10.17116/otorino201681288-92
2. Insua A, Monje A, Chan HL, Wang HL. Association of Inflammatory Status and Maxillary Sinus Schneiderian Membrane Thickness. *Clin Oral Invest*. 2018;22:245–254. PMID: 28349218. doi: 10.1007/s00784-017-2105-3
3. Lum AG, Ogata Yu, Pagni SE, Hur Yo. The Association Between Sinus Membrane Thickness and Membrane Perforation in Lateral Window Sinus Augmentation: A Retrospective Study. *J Periodontol*. 2017 Jun;88(6):543-549. PMID: 28398119. doi: 10.1902/jop.2017.160694
4. Montone KT. Pathology of Fungal Rhinosinusitis: A Review. *Head Neck Pathol.* 2016;10:40–46. PMID: 26830404. PMCID: PMC4746136. doi: 10.1007/s12105-016-0690-0
5. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Bone Quality and Quantity and Dental Implant Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Prosthodont.* 2017 May/June;30(3):219–237. PMID: 28319206. doi: 10.11607/ijp.5142
6. Shkorbotun YaV. Porivnjannja chastoty vyjavlennja okremyh rentgenologichnyh oznak pry hronichnomu verhn'oshhelepnomu synusyti grybkovogo ta negrybkovogo g'enezu [Comparison of the Frequency of Detection of Some Radiological Signs in Chronic Maxillary Sinusitis of Fungal and Non-Fungal Origin]. *Ukr J Med Biol Sport*. 2020;5(6):202–207. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs05.06.202
7. Sawatsubashi M. Endoscopic Surgical Procedures for Fungal Maxillary Sinusitis: How to Do It, a Review. *Int J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;07:287-297. doi: 10.4236/ijohns.2018.75029

8. Grjibovski AM, Ivanov SV. Gorbatova MA. Opisatel'naja statistika s ispol'zovaniem paketov statisticheskih programm Statistica i SPSS. [Descriptive statistics using statistica and spss software]. *Sci Health Care*. 2016;1:7-23. [Russian]
9. Wake M, Takeno S, Hawke M. The uncinate process: a histological and morphological study. *Laryngoscope.* 1994 Mar;104(3 Pt 1):364-9. PMID: 8127195. doi: 10.1288/00005537-199403000-00020
10. Wang CY, Wang BB, Yao XL, Zhang F, Zhao YY, Li ZY, et al. Mucous gland cyst in uncinate process. *Chin Med J (Engl).* 2019 Mar 5;132(5):604-605. PMID: 30807359. PMCID: PMC6416092. doi: 10.1097/CM9.0000000000000104
11. Bhattacharyya N. Do maxillary sinus retention cysts reflect obstructive sinus phenomena? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 Nov;126(11):1369-71. PMID: 11074835. doi: 10.1001/archotol.126.11.1369
12. Kryukov AI, Zairatyants OV, Tsarapkin GY, Arzamazov SG, Gorovaya EV, Fedotkina KM, et al. Ostiomeatal'nyj kompleks pri retencionnyh kistah verhnecheljustnogo sinusa [The ostiomeatal complex in retention cysts of the maxillary sinus]. *Rus rhinol*. 2015;4:3-7. [Russian]. doi: 10.17116/rosrino20152343-7
13. Koennecke M, Klimek L, Mullol J, Gevaert P, Wollenberg B. Subtyping of polyposis nasi: phenotypes, endotypes and comorbidities. *Allergo J Int*. 2018;27(2):56-65. PMID: 29564208. PMCID: PMC5842507. doi: 10.1007/s40629-017-0048-5
14. Changzhi S, Hong O, Renzhong L. Distinct characteristics of nasal polyps with and without eosinophilia. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017;83(1):66-72. PMID: 27166273. doi: 10.1016/j.bjorl.2016.01.012
15. Snidvongs K, McLachlan R, Sacks R, Earls P, Harvey RJ. Correlation of the Kennedy Osteitis Score to clinico-histologic features of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:369-375. PMID: 23136070. doi: 10.1002/alr.21113

УДК 616-08-035;616.216.1-089.87

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МУКОПЕРИОСТА КРЮЧКОВИДНОГО ОТРОСТКА ПРИ ОТДЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСА

Шкорботун Я. В., Курык Е. Г.

Резюме. *Цель* **-** изучить гистологические особенности мукопериоста и прилежащей кости в области остиомеатального комплекса при отдельных заболеваниях околоносовых синусов: хронический риносинусит с назальными полипами, кисты верхнечелюстного синуса, грибковым телом и послеоперационные рубцовые изменения в области остиума.

*Материал и методы***.** Исследованы гистологические особенности фрагментов крючкообразного отростка, удаленных при эндоскопических вмешательствах у 45 пациентов: при кистах синуса – 12 пациентов (группа 1), хроническом риносинусите с назальными полипами – 13 пациентов (группа 2), грибковом теле синуса – 13 пациентов (группа 3) и послеоперационными рубцовыми изменениями в области остиомеатального комплекса – 7 пациентов (группа 4). Оценивалось состояние эпителиального слоя мукопериоста, структуры собственной пластинки, периостального слоя и подлежащей кости.

Результаты. У 91,67±0,08% пациентов с кистами верхнечелюстного синуса отсутствовали изменения мукопериоста и кости крючкообразного отростка.

У большинства пациентов групп 2 и3 обнаружено отек мукопериоста с преимущественной реакцией мукозального слоя и собственной пластинки.

Фиброзные изменения крючкообразного отростка чаще всего определялись после выполнения вмешательства 71,43±0,13% и при хроническом риносинусите с назальными полипами - 53,85±0,14%. Это подтверждает значимость фактора травматичности мукопериоста с подлежащей костью для развития грубых адгезивных изменений между периостом и костной тканью. Остеит крючкообразного отростка выявлено у пациентов 38,46±0,13% группы 2, 15,38±0,1% - группы 3, 28,57±0,17% - группы 4.

Выводы. Признаки периостита и остеита крючкообразного отростка чаще всего выявлялись у пациентов с нейтрофильной инфильтрацией мукопериоста при хроническом риносинусите с назальными полипами и при грибковых телах синуса. Наличие в анамнезе хирургического вмешательства с травмой периоста и кости способствует развитию рубцов и приводит к формированию плотного соединения между костью и периостом (53,85±0,14%), что можно расценивать как фактор риска по отношению разрыва последнего при его отслоении при синуслифтинге, поэтому при выполнении хирургического вмешательства на верхнечелюстном синусе, для сохранения условий для возможной дентальной имплантации, следует избегать чрезмерного травмирования периостального слоя мукопериоста.

Ключевые слова: хронический риносинусит с назальными полипами, виста верхнечелюстного синуса, грибковое тело синуса, послеоперационный рубец, крючковидный отросток.

UDC 616-08-035; 616.216.1-089.87

Pathomorphological Features of the Mucoperiostasis of the Processus Uncinatus in Discrete Diseases of the Maxillary Sinus

Shkorbotun Ya. V., Kuryk O. G.

Abstract. The state of the mucoperiostasis of the maxillary sinus is one of the important factors that affect the effectiveness of dental implantation, especially in case of need for augmentation of the maxillary bone. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps, chronic rhinosinusitis with fungal bodies, and sinus cysts are among the most common pathological processes in the maxillary sinus that are encountered when performing subantral augmentation. In addition, a separate category of patients is made up of those with a history of sinus surgery in their anamnesis.The condition of sinus mucoperiosteum can be estimated based on results of processus uncinatus research, because it has a similar histological structure, directly contacts with all maxillary sinus excretion and, as usual, gets removed while endoscopic sinusotomy.

The purpose of the work was to study the histological features of mucoperiostasis and adjacent bone in the ostiomeatal complex in discrete diseases of paranasal sinuses: chronic rhinosinusitis with nasal polyps, maxillary sinus cysts, fungal balls and postoperative scar changes in the ostium.

Materials and methods. Histological features of processus uncinatus fragments removed during endoscopic interventions in 45 patients were investigated: with sinus cysts – 12 patients (group 1), chronic rhinosinusitis with nasal polyps – 13 patients (group 2), sinus fungal body – 13 patients (group 3) and postoperative scarring changes in the ostiomeatal complex – 7 patients. The condition of the epithelial layer of the mucoperiosteum, the structure of its own plate, the periosteal layer and the bone to be treated were evaluated.

Results and discussion. In 91.67 ± 0.08% of patients with maxillary sinus cysts, there were no changes in the mucoperiostasis and the bone of processus uncinatus. Most patients in groups 2 and 3 showed mucoperiostal edema with a predominant reaction of the mucosal layer and lamina propria. Fibrous changes of the processus uncinatus were most often detected after the intervention was performed at 71.43 ± 0.13% and in chronic rhinosinusitis with nasal polyps – 53.85 ± 0.14%. This confirms the significance of the mucoperiostasis injury factor with the underlying bone for the development of gross adhesive changes between the periosteum and bone tissue. Osteitis of the processus uncinatus was detected in 38.46 ± 0.13% of patients in group 2, 15.38 ± 0.1% in group 3, and 28.57 ± 0.17% in group 4.

Conclusion. Signs of periostitis and processus uncinatus osteitis were most often detected in patients with neutrophilic mucoperiosteum infiltration in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and in fungal balls sinus. History of surgery with periosteal and bone trauma promotes scarring and results in a tight connection between bone and periosteum, which can be regarded as a risk factor in relation to the rupture of the later in its peeling off during sinus lifting procedure. Therefore, when performing surgery on the maxillary sinus, in order to maintain conditions for possible dental implantation, excessive trauma of the periosteal layer of mucoperiosteum should be avoided.

Keywords: chronic rhinosinusitis with nasal polyps, maxillary sinus cysts, sinus fungal balls, postoperative scar, processus uncinatus.

ORCID and contributionship:

Yaroslav V. Shkorbotun: 0000-0002-3103-7194 [A,B,C,D,F]

Elena G. Kuryk : 0000-0003-3093-4325 [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

Yaroslav V. Shkorbotun

State Institution of Science «Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine»
State Administration Department,
Scientifical Department of Miniinvasive Surgery
5, Verkhnja Str., Kyiv 01014, Ukraine

tel: +380679322784, e-mail: lorkiev@ukr.net

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.05.263
UDC 616.127–005.4:616–052–08–042.1:616–084
Shuper V. O.[1], Shuper S. V.[2], Trefanenko I. V.[1], Shumko G. I.[1], Reva T. V.[1]

Investigation of the Adherence to Prescribed Treatment of the Patients with Coronary Heart Disease

[1] Bucovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
[2] Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Ukraine

The purpose of the study was to investigate the adherence to secondary prevention medications among patients with coronary heart disease and identify factors associated with it.

Materials and methods. We examined 40 patients diagnosed with coronary heart disease of more than 50 years old, who were prescribed with optimal medication for 1 year during hospitalization. Patients` adherence was defined according to MMS-8 Morisky values for secondary prevention medications prescribed by doctors. Also, questionnaires about individual reasons of non-compliance and for individual patient`s opinion about importance and usefulness of knowledge according to risk factors of the increase of cardiovascular mortality were designed and proposed to the patients. Simple descriptive statistics were used to elucidate the characteristics of the patient population and results from individual adherence tools. Final score was analyzed and correlation between patients' data and level of adherence to prescribed treatment were identified. A correlation matrix (using Spearman's coefficient) was reviewed for any evidence of collinearity.

Results and discussion. Our study demonstrated higher level of non-adherence with secondary prevention medications in patients with coronary heart disease (60.0%). This fact can be explained by the socioeconomic reasons, less informative strategies from the medical staff to the patients. Severe regress of adherence was demonstrated after discharge from the hospital due to subjective improvement of the patients` condition with absence of supervision by out-patient specialists.

Demographic characteristics of the patients suggested that some non-modified factors can affect compliance with the prescribed treatment. Better adherence was demonstrated by female married patients with higher educational level, with family history about cardiovascular death. Also, too much prescribed medications with difficult regime of usage with non-adequate out-patient supervision may significantly decrease adherence causing development of complications which may lead to re-hospitalizations and cardiovascular death.

Our investigation demonstrated also non-complete information of the patients about lifestyle and medical risk factors of the cardiovascular mortality increase.

Conclusion. The results of our study can provide useful practical information on the prevalence and severity of non-adherence among patients with coronary heart disease. Analysis of the factors influencing the adherence demonstrated the main reasons from patients and healthcare professionals affecting the level of compliance with the prescribed treatment. The step towards improving adherence can be initiated by the healthcare professional to overcome the patient's concerns about the prescribed medication. It is important to continue personal monitoring of patients by healthcare professionals in the form of regular inspections of intentional and unintentional non-adherence, including factors and reasons that may change and lead to such behavior.

Keywords: non-adherence, coronary heart disease, secondary prevention medications.

Research relation to the plans, programs and department themes. This article is a fragment of scientific-research work "Features of the comorbid course of diseases of internal organs: risk factors, mechanisms of development and mutual burden, pharmacotherapy", the state registration number is 0114U002475.

Introduction. Nearly 80% of all cases of deaths all over the world can be caused by chronic diseases, leading the World Health Organization to emphasize prevention of chronic diseases and to increase affordability and accessibility of medications that help extend the lives of people with chronic conditions (World Health Organization, 2017) [1]. The chronic conditions included asthma, hypertension, congestive heart failure, coronary heart disease, cardiac arrhythmias, hyperlipidemia, cerebrovascular disease, arthritis, cancer, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes, hepatitis, HIV, and osteoporosis. Approximately half of patients with chronic diseases do not take their medication as prescribed. Across a range of approaches to medication adherence (MA) measurement, researches have shown that poor MA can lead to increased morbidity and mortality, and to significantly increase the cost of healthcare [2].

The WHO defines adherence to long term therapy as “the extent to which a person’s behavior – taking medication, following a diet, and / or executing lifestyle changes corresponds with agreed recommendations from a healthcare provider” [2, 3]. The term “compliance to medicine” is defined as “the extent to which a patient acts in accordance with the prescribed interval and dose of the dosing regimen” reported as a percentage of prescribed doses taken at the prescribed time interval [3]. Most of the studies on adherence have been undertaken in developed countries. However, healthcare access, cultural beliefs, education about chronic illnesses and the functions of medication, the nature of patient-physician interactions and social support, among many other factors, are very different in developing countries compared to developed countries and may profoundly affect rates of medication adherence [4]. Determinants of MA can be classified into five factors: social-economic, healthcare team- and system-related (reimbursement by health insurance plans), condition-related (severity of symptoms), therapy-related and patient-related factors (forgetfulness) [1, 5].

With the improvement of living standards of population, coronary heart disease (CHD) has increasingly become a global health problem and a primary cause of morbidity and premature death worldwide. A number of risk factors contribute to the increased risk of CHD including hypertension, hyperlipidemia, aging, and diabetes. According to the 2016 World Health Organization global disease assessment report, cardiovascular diseases (CVDs) have been the leading cause of death in the last 10 years [6].

Patients with CHD are typically prescribed secondary prevention medicines (SPMs), such as angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin receptor blockers (ARB), beta-blockers, statins, antiaggregant medications. The benefits of SPMs are well established, and their use is recommended in national and international guidelines. However, non-adherence to medicines remains a key challenge, limiting overall benefits and often leading to poor health outcomes, lower quality of life and increased demand for healthcare [7].

A number of studies have reported high levels of non-adherence among patients with CHD, typically in the range of 33%-50%. Non-adherence to SPMs has been associated with a 10%-40% relative increase in the risk of cardiac hospitalization and a 50%-80% relative increase in mortality [6, 7].

Non-adherence is often a hidden problem, not recognized by medical staff and not necessarily disclosed by patients. Healthcare professionals should assess, elicit and explore patients’ beliefs and experiences with their medications to help them make informed choices and decrease non-adherence. This requires the use of specific tools that can be deployed in clinical practice to explore and address barriers to proper medications usage [8, 9].

The purpose of the work was to investigate the adherence to secondary prevention medications among patients with coronary heart disease and identify factors associated with it.

Materials and methods. We examined 40 patients diagnosed with CHD using complex medical treatment during hospitalization. All patients also were encouraged to comply with drug and healthy lifestyles. The inclusion criteria were age more than 50 years old, diagnosed stable CHD that has been treated with optimal medications for 1 year. The demographic data included age, gender, educational level, marital status and family history of cardiovascular death. The data was completed with a patient medical history obtained from medical records regarding the history of diabetes mellitus, hypertension, heart failure, and stroke.

Patients` adherence was defined according to MMS-8 Morisky values for secondary prevention medications prescribed by doctors, with a value <6 defined as poor adherence, and ≥6 defined as good adherence. The questionnaire about individual reasons of non-compliance uses six statements about forgetting to take medicines, not taking medicines for reasons other than forgetfulness, changing medicines due to feeling unwell or feeling that the condition is better controlled and feeling hassled about sticking to their treatment plan [10].

In addition, data regarding the history of treatment, intervention, and echocardiography were also obtained from the medical record added to the questionnaire data. Simple descriptive statistics were used to elucidate the characteristics of the patient population and results from individual adherence tools. The questionnaire for individual patient`s opinion about importance and usefulness of knowledge according to risk factors of the increase cardiovascular mortality was designed and proposed to the patients (**Table 1**).

Final score was analyzed, and correlation between patients’ data and level of adherence to prescribed treatment were identified. A correlation matrix (using Spearman’s coefficient) was reviewed for any evidence of collinearity.

Results and discussion. The demographic profile of investigated patients was summarized in **Table 2**. The median age was 65.3±4.7 years (range: 50-84), 23 patients (57.5%) were male, 17 patients (42.5%) were female. The average total number of medications prescribed to patients (including non-secondary prevention medications) was 7 (range: 4-12), and the average number of individual daily doses was 6 (range 3-18). The median number of daily administration times was twice daily (range: 1-4 times daily).

Table 1 – The questionnaire about importance and usefulness of knowledge according to risk factors of the increase cardiovascular mortality

		Absolutely agree, 5	Partially agree, 4	No opinion, 3	Disagree 2	Absolutely disagree, 1
1	High blood pressure level increases cardiovascular mortality					
2	High blood sugar level increases cardiovascular mortality					
3	High blood cholesterol level increases cardiovascular mortality					
4	High body weight level increases cardiovascular mortality					
5	Low level of physical activity increases cardiovascular mortality					
6	Smoking increases cardiovascular mortality					
7	Drinking alcohol increases cardiovascular mortality					
8	Skipping or unauthorized cancellation of prescribed medications increases cardiovascular mortality					

Table 2 – Patients` characteristics

Characteristics		Patients (N=40)
Age (years), median		65.3±4.7 years
Male, n (%)		23 (57.5)
Female, n (%)		17 (42.5)
Educational level	High	18 (40.0)
	Secondary	22 (60.0)
Marital status	Married	33 (82.5)
	Single	7 (17.5)
Family history of cardiovascular death		11 (27.5)
Underlying conditions/comorbidities, n (%)		
Myocardial infarction		7 (17.5)
Arterial hypertension		34 (85.0)
COPD		8 (20.0)
Diabetes Mellitus		22 (55.0)
Secondary prevention medications prescribed, n (%)		
Statin		32 (80.0)
Antiaggregant		40 (100.0)
Beta-blocker		24 (60.0)
ACE inhibitor		31 (77.5)
ARA		9 (22.5)
Total number of medications, median (range)		7 (4-12)
Number of individual daily doses, median (range)		6 (3-18)
Number of daily administration times, median (range)		2 (1-4)
Dosing frequency of medicines, n (%)		
All once daily		18 (45.0)
At least one medicine taken twice daily		16 (40.0)
At least one medicine taken more than twice daily		6 (15.0)

Patients` adherence for secondary prevention medications prescribed by specialists we assessed according to MMS-8 Morisky values. Results (**Table 3**) demonstrate total prevalence of non-adherent patients (60%). Inside of them, more often non-adherence corresponded to male sex, younger age, not married, low educational level, comorbidities, more than 5 medications prescribed.

Within non-adherent patients we analyzed the most often reasons of their deficient compliance to prescribed secondary prevention medications (**Table 4**). It was found out that mostly patients stopped or change the regime of using prescribed medications after improvement of their condition (usually after discharge from the hospital). Also, in more than half of respondents, financial problems caused non-adherence appearance. Most non-adherent patients demonstrated more than one significant reason of deficient compliance.

We analyzed results of the questionnaire for individual patient`s opinion about importance and usefulness of knowledge according to risk factors of the increase of cardiovascular mortality (**Table 5**). It was shown, that adherent patients significantly stronger agreed with proposed statements about risk factors in comparing with non-adherent respondents. Female married persons with high education level and comorbidities demonstrated almost always complete agreement with statements, which highly correlated with higher compliance to prescribed secondary prevention medications for the treatment of CHD.

Table 3 – Characteristics of the patients` adherence for secondary prevention medications

Characteristics		Adherence, n (%)	Non-adhernce, n (%)
Male		6 (26.1)	17 (73.9)
Female		10 (58.8)	7 (41.2)
Educational level	High	10 (55.6)	8 (44.4)
	Secondary	6 (27.3)	16 (72.7)
Marital status	Married	14 (42.4)	19 (57.6)
	Single	2 (28.6)	5 (71.4)
Family history of cardiovascular death		8 (72.7)	3 (27.3)
Comorbidities		12 (35.3)	22 (64.7)
Number of medications prescribed	> 5	7 (30.4)	16 (69.6)
	≤ 5	9 (52.9)	8 (47.1)

Table 4 - Reasons of individual patient`s non-adherence to prescribed secondary prevention medications

Reason	Non-adherent patients (n = 24)
Forgetfulness	12 (50.0%)
Worry that medications will do more harm than good	10 (41.7%)
Stopped medications after feeling worse	7 (29.2%)
Not convinced enough about the importance of medications	11 (45.8%)
Stopped medications after improvement of condition	18 (75%)
Felt financially burdened by cost of medications	14 (58.3%)

Table 5 – Results of the questionnaire for individual patient`s opinion about importance and usefulness of knowledge according to risk factors of the increase of cardiovascular mortality

Characteristics		Adherence, M±m score	Non-adhernce, M±m score
Male		30.3±2.7	22.3±3.2 *
Female		34.6±2.2	28.4±3.7
Educational level	High	35.1±3.2	24.5±2.4 *
	Secondary	28.6±2.5	20.2±1.7
Marital status	Married	36.6±1.3	18.4±3.3 *
	Single	27.3±2.8	16.2±4.1
Family history of cardiovascular death		32.3±4.7	21.6±2.2 *
Comorbidities		34.3±4.5	14.6±2.8 *
Number of medications prescribed	> 5	33.3±2.7	16.6±3.1 *
	≤ 5	28.3±3.2	21.9±2.7

***Note:* *** – difference is significant ($p < 0.05$).

Our study demonstrated higher level of non-adherence with secondary prevention medications in patients with CHD (60.0%) than was broadly consistent in the modern literature data [7, 8, 11, 12]. This fact can be explained by the socioeconomic reasons, less informative strategies from the medical staff to the patients, especially general practitioners. Severe regress of adherence was demonstrated after discharge from a hospital due to subjective improvement of the patients` condition and absence of close supervision by out-patient specialists.

Demographic characteristics of the examined patients suggested that some non-modified factors can affect compliance with the prescribed treatment. Better adherence was demonstrated by female patients with higher educational level, if they were married, known about negative consequences of cardiovascular diseases in their families.

If analyze modified affecting reasons, it could be suggested that too many prescribed medications with difficult regime of usage (twice or trice daily) with non-adequate outpatient supervision may significantly decrease adherence causing development of complications, that may lead to re-hospitalizations and cardiovascular death, which corresponds to literature data [13, 14].

Our investigation demonstrated also non-complete information of the patients with CHD about lifestyle and medical risk factors of the cardiovascular mortality increase. This fact may represent insufficient work of medical personnel in special training of patients for secondary prevention of cardiovascular pathology, which also negatively affects adherence to the treatment [15, 16].

In addition, according to the literature data, adherence may change over time, and shifting beliefs about medications can often underlie this: over the first year of treatment, around 20% of patients may experience a significant increase in concern about their complex treatment [17].

Conclusion and perspective for further research. Despite a rather small and short-term study, received results can provide useful practical information on the prevalence and severity of adherence disorders among patients with coronary heart disease.

Analysis of the factors influencing the adherence of cardiovascular patients has demonstrated the main reasons from patients and healthcare professionals affecting the level of compliance with the prescribed treatment.

The step towards improving adherence can be initiated by the healthcare professional to overcome the patient's concerns about the prescribed medication (taking into account the amount and level of information tailored to individual needs) and to improve understanding of the disease and medication, which

will help solve the problem of clear continuation of prescribed treatment.

Non-compliance with treatment may not be directed to the whole complex but to partial drugs. This necessitates personal monitoring of patients by healthcare professionals in the form of regular inspections of intentional and unintentional non-adherence, including factors and reasons that may change and lead to such behavior. Concerns and difficulties with medication should be addressed even to patients who have the adherent behavior to prescribed treatment.

References

1. Bassett SM, Schuette SA, O'Dwyer LC, Moskowitz JT. Positive affect and medication adherence in chronic conditions: A systematic review. *Health Psychol.* 2019; 38(11): 960-74. PMID: 31368717. PCMID: PMC6800780. doi: 10.1037/hea0000778
2. Brown MT, Bussell JK. Medication Adherence: WHO Cares? *Mayo Clin Proceed.* 2011;86:304-14. PMID: 21389250. PCMID: PMC3068890. doi: 10.4065/mcp.2010.0575
3. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Eng J Med.* 2005; 353(5): 487-97. PMID: 16079372. doi: 10.1056/NEJMra050100
4. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Frontiers Pharmacol*. 2013; 4: 91. PMID: 23898295. PCMID: PMC3722478. doi: 10.3389/fphar.2013.00091
5. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Val Health*. 2008; 11: 44-7. PMID: 18237359. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x
6. Karimullah MDH, Rohman MS, Adriyanto T, Tjahjono CT, Widito S. Community-based Cardiac Rehabilitation Improved Adherence to Medication, Quality of Life and Rehospitalization Among Stable Coronary Artery Patients: A Cohort Study. *Heart Sci J.* 2020; 1(2): 24-31. doi: 10.21776/ub.hsj.2020.001.02.5
7. Khatib R, Marshall K, Silcock J, Forrest C, Hall AS. Adherence to coronary artery disease secondary prevention medicines: exploring modifiable barriers. *Open Heart*. 2019; 6: e000997. PMID: 31354954. PCMID: PMC6615814. doi: 10.1136/openhrt-2018-000997
8. Tian Y, Deng P, Li B, Wang J, Li J, Huang Y, Zheng Y. Treatment models of cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease and related factors affecting patient compliance. *Rev Cardiovasc Med*. 2019; 20(1): 27-33. PMID: 31184093. doi: 10.31083/j.rcm.2019.01.53
9. Dhar L, Dantas J, Ali M. A Systematic Review of Factors Influencing Medication Adherence to Hypertension Treatment in Developing Countries. *Open J Epidemiol*. 2017; 7: 211-50. doi: 10.4236/ojepi.2017.73018
10. Morisky DE, Ang A, Krousel□Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens*. 2008; 10(5): 348-354. PMID: 18453793. PCMID: PMC2562622. doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x
11. De Vera MA, Bhole V, Burns LC, Lacaille D. Impact of statin adherence. Br *J Clin Pharmacol*. 2014; 78: 684-98. PMID: 25364801. PCMID: PMC4239963. doi: 10.1111/bcp.12339
12. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*. 2007; 297: 177-86. PMID: 17213401. doi: 10.1001/jama.297.2.177
13. Nobre M, Domingues R. Patient adherence to ischemic heart disease treatment. *Rev Assoc Med Brasil*. 2017; 63(3): 252-60. PMID: 28489132. doi: 10.1590/1806-9282.63.03.252
14. McHorney CA. The Adherence Estimator: a brief, proximal screener for patient propensity to adhere to prescription medications for chronic disease. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25(1): 215-38. PMID: 19210154. doi: 10.1185/03007990802619425
15. Santo K, Chow CK, Thiagalingam A, et al. MEDication reminder APPs to improve medication adherence in Coronary Heart Disease (MedApp-CHD) Study: a randomised controlled trial protocol. *BMJ Open*. 2017; 7: e017540. PMID: 28993388. PCMID: PMC5640083. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017540
16. Alm-Roijer C, Stagmo M, Ude G, Erhardt L. Better knowledge improves adherence to lifestyle changes and medication in patients with coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2004; 3: 321- 30. PMID: 15572021. doi: 10.1016/j.ejcnurse.2004.05.002
17. Kubica A, Kosobucka A, Fabiszak T, Gorog DA, Siller-Matula JM. Assessment of adherence to medication in patients after myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. Is there a place for newself-reported questionnaires? *Curr Med Res Opin*. 2019; 35: 341-9. PMID: 30091642. doi: 10.1080/03007995.2018.1510385

УДК 616.127–005.4:616–052–08–042.1:616–084

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Шупер В. О., Шупер С. В., Трефаненко И. В., Шумко Г. И., Рева Т. В.

Резюме. *Целью* работы было исследование приверженности к препаратам вторичной профилактики среди пациентов с ишемической болезнью сердца и выявление влияющих факторов.

Материал и методы. Было обследовано 40 пациентов с диагнозом ишемическая болезнь сердца в возрасте старше 50 лет, которым было назначено оптимальное лечение в течение 1 года после госпитализации. Приверженность пациентов к лечению определялась по шкале MMS-8 Morisky для препаратов вторичной профилактики. Были разработаны и предложены пациентам анкеты об индивидуальных причинах нарушения приверженности к терапии и для оценки индивидуального мнения пациента о важности и полезности знаний о факторах риска увеличения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Простая описательная статистика использовалась для оценки демографических характеристик пациентов и результатов оценки приверженности к терапии. Был проанализирован суммированный бал по опросникам и выявлена корреляция между данными анкет пациентов и уровнем приверженности к назначенному лечению.

Результаты. Данное исследование продемонстрировало высокий уровень несоблюдения режима лечения вторичными профилактическими препаратами у пациентов с ишемической болезнью сердца (60,0%). Этот факт можно объяснить социально-экономическими причинами, недостаточным информированием медицинским персоналом пациентов по поводу рисков нарушения режима назначенной терапии. Серьезный регресс приверженности был продемонстрирован после выписки из больницы из-за субъективного улучшения состояния пациентов при отсутствии наблюдения со стороны специалистов поликлинического звена.

Демографические характеристики пациентов свидетельствуют о том, что некоторые немодифицируемые факторы могут влиять на соблюдение режима лечения. Лучшая приверженность была продемонстрирована женщинами, состоящими в браке, с более высоким уровнем образования, имеющими негативный семейный анамнез по поводу смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, избыточное количество прописываемых лекарств с усложненным режимом их применения и неадекватным амбулаторным наблюдением может значительно снизить приверженность к лечению, вызывая развитие осложнений, которые могут привести к повторной госпитализации и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследование показало также недостаточное информирование пациентов о нездоровом образе жизни и медицинских факторах риска повышения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Выводы. Результаты данного исследования могут предоставить полезную практическую информацию о распространенности и серьезности несоблюдения режима лечения среди пациентов с ИБС. Анализ факторов, влияющих на приверженность, выявил основные причины со стороны пациентов и медицинских работников, влияющие на уровень соблюдения назначенного лечения. Улучшение приверженности может быть инициировано медицинскими работниками для преодоления сомнений пациента по поводу назначенного лекарства. Важно продолжать персональный мониторинг пациентов со стороны медицинских работников в форме регулярных проверок преднамеренного и непреднамеренного несоблюдения режима лечения, включая факторы и причины, которые могут привести к такому поведению.

Ключевые слова: несоблюдение режима лечения, ишемическая болезнь сердца, препараты вторичной профилактики.

УДК 616.127–005.4:616–052–08–042.1:616–084

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Шупер В. О, Шупер С. В., Трефаненко І. В., Шумко Г. І., Рева Т. В.

Резюме. *Метою* роботи було дослідження прихильності до препаратів вторинної профілактики серед пацієнтів з ішемічною хворобою серця і виявлення факторів, що на неї впливають.

Матеріал та методи. Було обстежено 40 пацієнтів з діагнозом ішемічна хвороба серця у віці старше 50 років, яким було призначено оптимальне лікування протягом 1 року після госпіталізації. Прихильність пацієнтів до лікування визначалася за шкалою MMS-8 Morisky для препаратів вторинної профілактики. Розроблені і запропоновані пацієнтам анкети про індивідуальні причини порушення прихильності до терапії і для оцінки персональної думки пацієнта про важливість і корисність знань про чинники ризику збільшення смертності від серцево-судинних захворювань. Проста описова статистика використову-

валася для аналізу демографічних характеристик пацієнтів і результатів оцінки прихильності до терапії. Проаналізовано підсумований бал по опитувальникам, і виявлена кореляція між даними анкет пацієнтів та рівнем прихильності до призначеного лікування.

Результати. Дане дослідження продемонструвало високий рівень недотримання режиму лікування препаратами вторинної профілактики у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (60,0%). Цей факт можна пояснити соціально-економічними причинами, недостатнім інформуванням медичним персоналом пацієнтів з приводу ризиків порушення режиму призначеної терапії. Серйозний регрес прихильності був продемонстрований після виписки з лікарні через відчуття суб'єктивного поліпшення стану пацієнтів при відсутності спостереження з боку фахівців поліклінічної ланки.

Демографічні характеристики пацієнтів свідчать про те, що деякі немодіфіковані чинники можуть впливати на дотримання режиму лікування. Краща прихильність була продемонстрована жінками, які перебувають у шлюбі, з більш високим рівнем освіти, які мають негативний сімейний анамнез з приводу смерті від серцево-судинних захворювань. Крім того, надмірна кількість призначених ліків з ускладненим режимом їх застосування і неадекватним амбулаторним наглядом може значно знизити прихильність до лікування, викликаючи розвиток ускладнень, які можуть призвести до повторної госпіталізації і смерті від серцево-судинних захворювань.

Дослідження показало також недостатнє інформування пацієнтів про нездоровий спосіб життя та медичні фактори ризику підвищення смертності від серцево-судинних захворювань.

Висновки. Результати проведеного дослідження можуть надати корисну практичну інформацію про поширеність і серйозність недотримання режиму лікування серед пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Аналіз факторів, що впливають на прихильність, виявив основні причини з боку пацієнтів і медичних працівників, що впливають на рівень дотримання призначеного лікування. Поліпшення прихильності може бути ініційовано медичними працівниками для подолання сумнівів пацієнта з приводу медикаментозного лікування. Важливо продовжувати персональний моніторинг пацієнтів з боку медичних працівників у формі регулярних перевірок навмисного і ненавмисного недотримання режиму лікування, включаючи фактори і причини, які можуть привести до такої поведінки.

Ключові слова: недотримання режиму лікування, ішемічна хвороба серця, препарати вторинної профілактики.

ORCID and contributionship:
Sergij V. Shuper : 0000-0002-4883-9273 [A, B, D, F]
Vira O. Shuper : 0000-0001-9881-1757 [A, B, D, F]
Iryna V. Trefanenko : 0000-0002-7751-9412 [B, E, F]
Galina I. Shumko : 0000-0002-2087-9396 [B, D, E]
Tetyana V. Reva : 0000-0002-7047-5795 [B, D, E]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Vira O. Shuper
Chernivtsi, Bukovinian State Medical university
Department of internal medicine, clinical pharmacology and occupational diseases
9, Vorobkevicha St., apt. 32, Chernivtsi 58001, Ukraine
tel: +380504759240, e-mail: sssrlug@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/jmbs06.05.270
УДК 616.6-002-022.7-08-053.2:614.2:005
Безрук В. В., Веля М. І., Макарова О. В., Юрків О. І., Юрнюк С. В.

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА СКЛАДОВА МЕДИЧНОГО МЕНЕДЖМЕНТУ: УДОСКОНАЛЕННЯ МОДЕЛІ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ З ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Мета дослідження – обґрунтувати, розробити та впровадити удосконалену функціонально-організаційну модель надання медичної допомоги дітям з інфекційно-запальними захворюваннями сечовидільної системи на регіональному рівні.

Матеріали та методи. Вивчено офіційні статистичні дані, досліджено сучасну етіологічну структуру уропатогенів - збудників інфекційно-запальних захворювань сечовидільної системи серед дітей Чернівецької області: клініко-лабораторне обстеження 3089 дітей (0-17 років), вивчено регіональний спектр чутливості до антибактеріальних препаратів серед основних груп збудників інфекцій сечовивідних шляхів; проаналізовано їхні вікові, статеві та адміністративно-територіальні відмінності серед дитячого населення регіону. Використовувалися інформаційно-аналітичні, клінічні та статистичні методи; соціологічний метод, методи концептуального та описового моделювання, організаційного експерименту та метод експертних оцінок.

Результати. Впродовж 2012-2017 рр. відмічене суттєве зростання (на 23,0%) захворюваності на хвороби групи інфекційно-запальних захворювань сечовидільної системи серед дітей 0-14 років при тому, що серед підлітків, водночас, спостерігалося інтенсивніше зменшення показників (на 40,0%) порівняно з 2006-2011 рр. – 8,7%. Співвідношення показників, їх динаміки дозволяють припустити, що зростання хворих підлітків пояснюється більшою мірою недостатньою результативністю надання медичної допомоги, тоді як дітей 0-14 років підпорядковується й обумовлюється низькою, недостатньою профілактикою їх розвитку.

Удосконалена модель надання медичної допомоги дітям з інфекційно-запальними захворюваннями сечовидільної системи на регіональному рівні містить, поряд з існуючими та функціонально зміненими елементами (удосконалений клінічний маршрут пацієнта, який забезпечує комплексну взаємодію закладів охорони здоров'я різних видів та етапів надання медичної допомоги; клінічна та наукова база для системи безперервного післядипломного навчання медичних працівників, які надають медичну допомогу дітям з інфекційно-запальними захворюваннями сечовидільної системи: лікарів загальної практики-сімейних лікарів, лікарів-педіатрів, дитячих нефрологів), якісно нові елементи: регіональний/міжрегіональний центр спеціалізованої медичної допомоги дітям з інфекційно-запальними захворюваннями сечовидільної системи.

Висновки. Впровадження елементів запропонованої удосконаленої моделі в частині раціонального розподілу функцій з медичного спостереження хворих на етапах медичної допомоги скоротило тривалість перебування пацієнта на нефрологічному ліжку на 11,40% та середню тривалість лікування пацієнтів із інфекційно-запальними захворюваннями сечовидільної системи на 2,93%. Ефективність впровадження окремих елементів запропонованої моделі та її відповідність стратегії реформування медичної галузі дозволяє рекомендувати удосконалену функціонально-організаційну модель надання медичної допомоги дітям з інфекційно-запальними захворюваннями сечовидільної системи на регіональному рівні до впровадження в систему охорони здоров'я України.

Ключові слова: якість медичної допомоги, інфекція сечовидільної системи, антибіотикорезистентність, діти.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Наукове забезпечення реалізації Європейської політики ЗДВ-21 в умовах оптимізації сис-

теми охорони здоров'я України», № державної реєстрації 0112U002809, та «Науковий супровід, моніторинг та оцінка моделей розвитку сфери охорони здоров'я в Україні на регіональному рівні», № державної реєстрації 0115U002852.

Вступ. Аналіз стану здоров'я дитячого населення України впродовж останнього десятиріччя свідчить про його погіршення. Рівні поширеності хвороб та захворюваності дітей (0-17 р.) залишаються достатньо високими та випереджають європейські показники. Зокрема, інфекційно-запальні захворювання органів сечовидільної системи розглядаються як актуальна проблема педіатрії в зв'язку з високим рівнем поширеності в дитячій популяції та суттєвими коливаннями частоти цієї патології в структурі загальної захворюваності дітей різних регіонів України [1-3]. Зростаючі потреби у медичній допомозі дітям з інфекційно-запальними захворюваннями сечовидільної системи обумовлюють необхідність підвищення її якості з використанням доказових лікувально-діагностичних та організаційних технологій, відповідного ресурсного забезпечення, зокрема, високотехнологічних утручань [4-6].

Відсутність комплексних системних досліджень з проблеми відповідності існуючої системи надання медичної допомоги потребам дитячого населення, зокрема, з інфекційно-запальними захворюваннями сечовидільної системи, за кращими світовими та європейськими зразками клінічної практики, з урахуванням регіональних (адміністративно-територіальних) особливостей обумовили актуальність даного дослідження, визначили його мету і завдання.

Метою дослідження було обґрунтувати, розробити та впровадити удосконалену функціонально-організаційну модель надання медичної допомоги дітям з інфекційно-запальними захворюваннями сечовидільної системи на регіональному рівні.

Матеріал та методи дослідження. Основу дослідження склав матеріал офіційних форм медичної статистичної звітності за 2006-2017 рр. (Центру медичної статистики МОЗ та звіти про стан медичної допомоги дітям у Чернівецькій області). Впродовж 2009-2016 рр. досліджено сучасну етіологічну структуру уропатогенів – збудників інфекційно-запальних захворювань сечовидільної системи серед дітей Чернівецької області. Проведено клініко-лабораторне обстеження 3089 дітей (0-17 років) у Чернівецькій області, вивчено регіональний спектр чутливості до антибактеріальних препаратів серед основних груп збудників інфекцій сечовивідних шляхів; проаналізовано їхні вікові, статеві та адміністративно-територіальні відмінності серед дитячого населення регіону. Використовувалися інформаційно-аналітичні, клінічні та статистичні методи; соціологічний метод, методи концептуального та описового моделювання, метод організаційного експерименту та метод експертних оцінок.

Статистична обробка матеріалів дослідження здійснювалася із використанням програмних продуктів Microsoft Excel 10.0 і Statistica 10.0 for Windows та QuattroPro 12.0 for Windows. Розраховувалися середні показники абсолютних величин та їх похибка, вірогідність різниці оцінювали за критерієм Стьюдента при рівні $p < 0,05$; оцінювання процентних часток – за допомогою кутового перетворення Фішера, відмінності частот у групах оцінювали за допомогою критерію хі-квадрат (c^2) Пірсона.

Результати дослідження. Згідно з отриманими даними, у формуванні здоров'я дітей Чернівецької області, значний внесок мають інфекційно-запальні захворювання сечовидільної системи, небезпечні своїми ускладненнями. На зазначену патологію хворіють 4,5% підлітків та 2,2% дітей віком 0-14 років області проти 2,2% та 1,5% населення відповідного віку загалом по Україні. Встановлено тенденції стійкого зростання за 2006-2017 рр. поширеності групи інфекційно-запальних захворювань сечовидільної системи серед дітей регіону з перевищенням галузевих показників, що засвідчило накопичення хронічної патології в дитячій популяції, а отже, низьку насторогу медичних працівників до своєчасності її профілактики, виявлення та лікування. На противагу загальноукраїнським тенденціям у зниженні кількості госпіталізацій, чисельність госпіталізованих дітей з приводу хвороб групи інфекційно-запальних захворювань сечовидільної системи в регіоні зросла за період спостереження з 733±17,0 до 817±6,0 та з 240±9,0 до 259±15,0 відповідно, що вказувало на нераціональний розподіл обсягу медичної допомоги між закладами вторинної й третинної медичної допомоги, амбулаторним і стаціонарним етапами, низьку ефективність роботи нефрологічного ліжка. Поглиблювали проблеми дефіцит і застаріла база візуалізуючого рентгенологічного обладнання та витратних матеріалів, низький рівень доступності інструментально-діагностичних досліджень для дітей з патологією сечовидільної системи [7-9].

Клінічними дослідженнями встановлено відмінності у видовому складі збудників інфекційно-запальних захворювань сечовидільної системи в залежності від гендерних, вікових характеристик дітей та місця проживання ($p<0,01$); виявлена хвилеподібність динамічних змін антибіотикорезистентності уропатогенів родини *Enterobacteriaceae* до препаратів патогенетичної терапії інфекційно-запальних захворювань сечовидільної системи:

пеніцилінів (p < 0,01), цефалоспоринів II-III поколінь (p < 0,01). Обґрунтовано підходи до корекції антибактеріальної терапії інфекційно-запальних захворювань сечовидільної системи у дітей з урахуванням даних регіонального моніторингу, доведено, що при неускладненій інфекції сечової системи у дітей доцільно уникати застосування антибіотиків широкого спектра дії й використовувати альтернативні підходи – призначати антибактеріальні препарати рослинного походження або урологічні вакцини [10, 11].

Соціологічними дослідженнями роботи встановлено, що попри загалом високий (92,0%) рівень задоволеності медичною допомогою батьків (родичів) дітей з інфекційно-запальними захворюваннями сечовидільної системи у Чернівецькій області, нижчі її рівні мають місце у батьків (родичів) дітей – мешканців сільської місцевості (88,7±4,3%) за рахунок обмеження її доступності. Рівень задоволеності батьків дітей м. Чернівці та міст районного підпорядкування медичною допомогою дітям на амбулаторному етапі також виявився нижчим (79,2±5,9%) в зв'язку з недоліками її організації. Підтверджено доцільність удосконалення організації надання медичної допомоги дітям з інфекційно-запальними захворюваннями сечовидільної системи з боку 76,0±2,6% опитаних лікарів та 62,68±5,87% керівників закладів охорони здоров'я [12, 13].

Обговорення отриманих результатів. Отримані результати аналізу проблеми [1-6, 14-16] та результатів виконаних досліджень довели необхідність внесення змін у існуючу систему надання медичної допомоги дітям з інфекційно-запальними захворюваннями сечовидільної системи та покладались в основу обґрунтування й розробки її удосконаленої функціонально-організаційної моделі (**рисунок**). Удосконалена модель надання медичної допомоги дітям з інфекційно-запальними захворюваннями сечовидільної системи на регіональному рівні містить, поряд з існуючими та функціонально зміненими елементами (удосконалений клінічний маршрут пацієнта, який забезпечує комплексну взаємодію закладів охорони здоров'я різних видів та етапів надання медичної допомоги; клінічна та наукова база для системи безперервного післядипломного навчання медичних працівників, які надають медичну допомогу дітям з інфекційно-запальними захворюваннями сечовидільної системи, якісно нові елементи: регіональний/міжрегіональний центр спеціалізованої медичної допомоги дітям з інфекційно-запальними захворюваннями сечовидільної системи; електронний реєстр хворих та електронно-інформаційна система як складові регіональної комплексної цільової програми збереження здоров'я дітей Чернівецької області. Інтеграція запропонованих елементів із раніше існуючими та функціонально

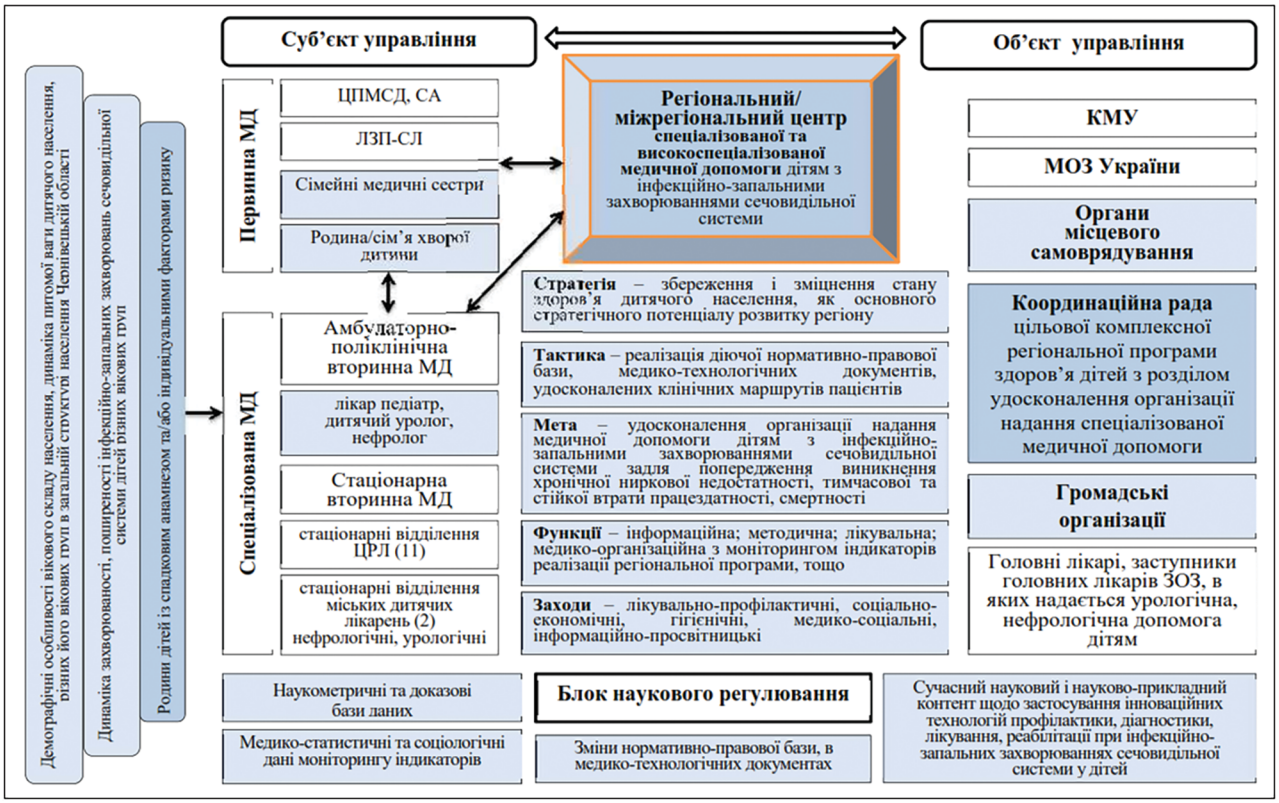


Рисунок. Удосконалена функціонально-організаційна модель надання медичної допомоги дітям з інфекційно-запальними захворюваннями сечовидільної системи на регіональному рівні (на прикладі Чернівецької області)

зміненими надала удосконаленій моделі нових якостей для спроможності забезпечувати надання медичної допомоги, відповідної до потреб дітей з інфекційно-запальними захворюваннями сечовидільної системи.

Висновки. Впровадження елементів запропонованої моделі в частині раціонального розподілу функцій з медичного спостереження хворих на етапах медичної допомоги дозволило скоротити тривалість перебування пацієнта на нефрологічному ліжку на 11,40% та середню тривалість лікування пацієнтів із інфекційно-запальними захворюваннями сечовидільної системи на 2,93%. Ефективність впровадження окремих елементів запропонованої моделі, при позитивній оцінці незалежними експертами, та її відповідність стратегії реформування галузі дозволяє рекомендувати удосконалену функціонально-організаційну модель надання медичної допомоги дітям з інфекційно-запальними захворюваннями сечовидільної системи на регіональному рівні до впровадження в систему охорони здоров'я України.

Перспективи подальших досліджень в зазначеному напрямку полягає в дослідженні ефективності реструктуризації ліжкового фонду закладів охорони здоров'я, в яких надається вторинна (спеціалізована) і третинна (високоспеціалізована) нефрологічна медична допомога дитячому населенню з концентрацією його у обласних (регіональних) спеціалізованих центрах нефрологічної допомоги для забезпечення надання якісної, доступної, висококваліфікованої медичної (нефрологічної та урологічної) допомоги дитячому населенню регіону відповідно до загальнодержавних стандартів.

References

1. Antipkin YuG, Volosovets OP, Maidannik VG, Berezenko VS, Moiseenko RO, Vygovska OV, et al. Status of child population health — the future of the country (part 1). *Child's Health*. 2018; 1(13): 11-21. doi: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059
2. Dudnyk SV. State of health and some aspects of organization of medical care provision for children's population of Ukraine. *Ukraine. Nation's Health*. 2018; 1(47): 26-33.
3. Saidakova NO, Shuliak AV, Dmytryschyn SP, Yatsyna OI, Meln³chuk YM, Shylo VN, et al. The overall picture of the state of urological services, key performance indicators, epidemiological processes in Ukraine (2016–2017 years). *Urology*. 2018; 3(22): 6-10. doi: 10.26641/2307-5279.22.3.2018.143265
4. Slabkiy GO, Parhomenko GYa. Characteristic of the network of hospitals in Ukraine and principal indices of its exploitation. *Pharma Inn J.* 2014; 3(7): 29-32.
5. Slabkiy GO, Parhomenko GYa. Ways of Optimizing Inpatient Medical Care on the Secondary Level. *Pharma Inn J*. 2015; 4(7): 30-2.
6. Lekhan V, Rudiy V, Shevchenko M, Nitzan Kaluski D, Richardson E. Ukraine: Health system review. *Health Syst Transit*. 2015 Mar; 17(2): 1-154.
7. Bezruk VV, Shkrobanets ID, Yaschenko YuB, Bezruk TO. Methodological approaches to the cost-effectiveness assessment needed for specialized nephrology care regarding the general national standards. *Economy Legislation Health care*. 2017; 2(6): 14-9.
8. Bezruk VV, Shkrobanets ID, Yaschenko YuB, Bezruk TO. The attitude of headships-organizers of the health service to the standards and ways of enhancing the organization of nephrology care at the regional level. *Ukranian. Nation's Healht.* 2017; 4(1): 54-60.
9. Bezruk VV, Shkrobanets ID, Bezruk TO, Yurniuk SV, Velya MI, Seniuk BP, etal. Indexes of dynamics of sickness and occurrence of the urinary system infectious-inflammatory diseases in children of Chernivtsi region. Ukr J Med Biol Sport. 2019; 4(20): 12-5. doi: 10.26693/jmbs04.04.165.
10. Bezruk VV. Urinary tract infection in children: etiological structure, age and gender characteristics. *Child's Health*. 2015; 7: 113-7. doi: 10.22141/2224-0551.7.67.2015.75110
11. Bezruk VV, Bezruk TA, Godovanets AS, Yurnyuk SV, Velia MI, Senyuk BP. Clinical and laboratory characteristic, age, gender and administrative territorial differences of urinary infections among the child population and choice of rational antibacterial therapy. *Neonatol Surg Perinatal Med*. 2019; 3(33): 81-5. doi: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.4
12. Bezruk VV. Assessment of implementation of medical and technological documents and quality of nephrology care according to survey of physicians. *Galician Med J*. 2016; 23(1): 103-6.
13. Bezruk VV. Assessment of parents' satisfaction with quality of nephrology care for children at the regional level (social research). *Galician Med J*. 2016; 23(2): 104-7.
14. Lehan VM, Kryachkova LV, Zayarsky MI. Analysis of healthcare reforms in Ukraine: from independence to the present. *Ukranian. Nation's Healht*. 2018;4(52):5-11.
15. Lytvynova ON, Petrashyk YM, Yuriiv KY, Terenda NO, Lishtaba LV, Panchyshyn NY. Innovates in the state policy of financing medical aid in Ukraine. *Bulletin of Social Hygiene and Health Protection Organization of Ukraine*. 2018; 2(76): 38-43. doi: 10.11603/1681-2786.2018.2.9368

16. Klymenko PM, Khanenko SM, Butkivska TV, Guseva GV, Shkrobanets ID, Kovalenko OS, et al. Foundations of the National Strategy of Health Care in Ukraine. *Ukranian. Nation's Healht*. 2018; 2(49): 73-82.

УДК 616.6-002-022.7-08-053.2:614.2:005

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ МЕДИЦИНСКОГО МЕНЕДЖМЕНТА: СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МОДЕЛИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Безрук В. В., Веля М. И., Макарова Е. В., Юркив О. И., Юрнюк С. В.

Резюме. *Цель исследования* - обосновать, разработать и внедрить усовершенствованную функционально-организационную модель оказания медицинской помощи детям с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы на региональном уровне.

Объект и методы. Изучены официальные статистические данные, исследована современная этиологическая структура уропатогенов - возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыделительной системы среди детей Черновицкой области: клинико-лабораторное обследование 3089 детей (0-17 лет), изучено региональный спектр чувствительности к антибактериальным препаратам среди основных групп возбудителей инфекций мочевыводящих путей, проанализированы их возрастные, половые и административно-территориальные различия среди детского населения региона. Использовались информационно-аналитические, клинические и статистические методы; социологический метод, методы концептуального и описательного моделирования, организационного эксперимента и метод экспертных оценок.

Результаты. В течение 2012-2017 гг. отмечен существенный рост (на 23,0%) заболеваемости болезнями группы инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыделительной системы среди детей 0-14 лет при том, что среди подростков одновременно наблюдалось интенсивное уменьшение показателей (на 40,0 %) по сравнению с 2006-2011 гг. - 8,7%. Соотношение показателей и их динамики позволяют предположить, что рост больных подростков объясняется в большей степени недостаточной результативностью оказания медицинской помощи, тогда как детей 0-14 лет обуславливается низкой и недостаточной их профилактикой.

Усовершенствованная модель оказания медицинской помощи детям с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы на региональном уровне содержит, наряду с существующими и функционально измененными элементами (усовершенствованный клинический маршрут пациента, который обеспечивает комплексное взаимодействие учреждений здравоохранения различных видов и этапов оказания медицинской помощи; клиническая и научная база для системы непрерывного последипломного образования медицинских работников, оказывающих медицинскую помощь детям с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы, качественно новые элементы: региональный / межрегиональный центр специализированной медицинской помощи детям с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы.

Выводы. Внедрение элементов предложенной модели в части рационального распределения функций сократило продолжительность пребывания пациента на нефрологической койке на 11,40% и среднюю продолжительность лечения пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы на 2,93%. Эффективность внедрения отдельных элементов предложенной модели и ее соответствие стратегии реформирования медицинской отрасли позволяет рекомендовать усовершенствованную функционально-организационную модель оказания медицинской помощи детям с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы на региональном уровне к внедрению в систему здравоохранения Украины.

Ключевые слова: качество медицинской помощи, инфекция мочевыделительной системы, антибиотикорезистентность, дети.

UDC 616.6-002-022.7-08-053.2:614.2:005

Medical and Social Component of Medical Management: Improving the Model of Providing Medical Aid for Children with Infectious-Inflammatory Diseases of the Urinary System

Bezruk V. V., Velia M. I., Makarova O. V., Yurkiv O. Y., Yurniuk S. V.

Abstract. *The purpose of the study* was to substantiate and develop the improved model of the specialized nephrology care for the children with infectious inflammatory diseases of the urinary system at the regional level.

Materials and methods. The official statistical data have been studied (reports on the state of medical care for children in the Chernivtsi region and data from the Center of medical statistics of the Ministry of Healthcare from 2006 to 2017), information-analytical and statistical methods have been used. The modern etiological structure of uropathogens – urinary tract infection pathogens among the children of the Chernivtsi region (2009-2016) was studied. Clinical and laboratory examination of 3,089 children (0-17 years old) was conducted in the region; the regional spectrum of sensitivity to antibacterial drugs was determined among the main groups of urinary tract infection pathogens; their age, gender and administrative-territorial differences among the children's population of the region are analyzed.

Results and discussion. During 2012-2017 there was a significant increase (by 23.0%) in the incidence of infectious and inflammatory groups of the urinary system diseases among children of 0-14 years old, while among adolescents there was simultaneously an intensive decrease in indicators (by 40.0%) compared to 8.7% in 2006-2011. The ratio of indicators and their dynamics suggests that the growth of sick adolescents is largely due to the insufficient effectiveness of medical care, while children of 0-14 years old is due to their low and insufficient prevention.

The data formed the foundation for substantiation and development of an improved functional-organizational model of the system. In addition to the existing and functionally changed elements the model contains new elements: regional/inter-regional center of specialized medical aid for children with infectious-inflammatory diseases of the urinary system.

*Conclusion***.** Implementation of the elements of the suggested improved model in a part of a rational approach in distribution of functions concerning medical observation of patients at the stages of providing medical aid enabled to make the period of hospitalization of nephrological patients by 11.40% shorter and an average period of treatment of patients with infectious-inflammatory diseases of the urinary system by 2.93% shorter. Efficiency of implementation of certain elements of the suggested model with its positive evaluation by independent experts and its compliance with the strategy of branch reforms enables to recommend the improved functional-organization model of providing medical aid for children with infectious-inflammatory diseases of the urinary system at the regional level to be introduced into the health care system of Ukraine.

Keywords: quality of the medical care, urinary tract infections, antibiotic resistance, children.

ORCID and contributionship:
Volodymyr V. Bezruk: 0000-0002-8366-9572 [A, B, C, D, F]
Mariya I. Velia: 0000-0003-2241-3730 [E]
Olena V. Makarova: 0000-0003-3348-2440 [E]
Oksana I. Yurkiv: 0000-0001-6824-7120 [E]
Svyatoslava V. Yurniuk: 0000-0002-9201-3268 [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
Volodymyr V. Bezruk
Bukovinian State Medical University,
Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology of Medicine
2, Teatralnaya Square, Chernivtsi 58002, Ukraine
tel: +380509013635, e-mail: vvladimyrbezruk@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/jmbs06.05.276
УДК 614.2:616-082
Клименко І. А., Толстанов О. К.

МІЖДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПІДХІД ДО УДОСКОНАЛЕННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ ХІРУРГІЧНОЇ ДОПОМОГИ ПАЦІЄНТАМ З ПАТОЛОГІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

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

Мета: дослідити стан організації діяльності мультидисциплінарних команд з надання хірургічної допомоги хворим з патологією щитоподібної залози та запропонувати підходи до її удосконалення.

Матеріали і методи: форми № 003/о за 2019 рік (1208 од.); установчі й розпорядчі документи по закладу, положення про відділення, посадові інструкції, клінічні маршрути пацієнтів (усього 15 од.). База дослідження: КНП «Київський міський клінічний ендокринологічний центр». Методи: системного підходу; медико-статистичний; медико-географічний; контент-аналізу; графічний.

Результати. Пацієнти відділення ендокринної хірургії представляли майже всі регіони України. Направлені лікарем загальної практики-сімейним лікарем 3,5% пацієнтів, лікарем-ендокринологом – 55,7%, самостійно звернулись – 40,1%. Злоякісне новоутворення щитоподібної залози виявлено у 33,9% пацієнтів, нетоксичний багатовузловий зоб – у 25,2%, доброякісне новоутворення – у 16,3%. У 448 (37,1%) хворих виявлені 687 супутніх захворювань та ускладнень, з них 40,0% – хвороби системи кровообігу, 3,1% – ока, 2,0% – нервової системи. З метою задоволення потреб пацієнтів проведені інструментальні та лабораторні дослідження, консультативні огляди, консиліуми та оперативні утручання. Виявлено низький рівень комунікацій лікарів стаціонару з лікарями амбулаторної ланки, що обумовило надмірний термін перебування на ліжку – 12,6±2,7 днів, та відокремлену участь лікарів-спеціалістів у супроводі пацієнтів в стаціонарі. Запропоновано надання офіційного статусу та розробку типового положення про мультидисциплінарну команду спеціалістів; сумісне обговорення, дискусії, обмін даними всередині команди та з лікарями амбулаторної ланки; забезпечення діяльності команди корпоративною інформацією та координація роботи уповноваженими працівниками.

Висновки. Підвищення ефективності діяльності мультидисциплінарних команд можливо шляхом посилення співпраці всередині команди та комунікацій з лікарями амбулаторної ланки.

Ключові слова: міждисциплінарна команда, пацієнт, медичні працівники, співпраця, хірургічна допомога.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота відповідає загальному напряму науково-дослідної роботи кафедри управління охороною здоров'я та публічного адміністрування Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Обґрунтування інноваційних моделей управління та оптимізації організаційних форм діяльності органів, підприємств та закладів охорони здоров'я», № державної реєстрації 01200U101680.

Вступ. Патологія щитоподібної залози часто потребує хірургічного втручання. Тіреоїдна хірургія в своєму історичному розвитку з часом набула статусу окремої галузі клінічної хірургії. Але самостійний шлях її становлення, започаткований ще в 1646 р. Wilhelm Fabricus, який виконав першу в світі струмектомію, постійно гальмувався високим ризиком інтра- та післяопераційних ускладнень, актуальність яких не втрачається і сьогодні. За даними вітчизняних авторів [1], відсоток післяопераційних ускладнень внаслідок хірургічних утручань на щитоподібній залозі дорівнює від 1,8 до 4,5 і вище в окремих випадках.

Сучасна ендокринна хірургія, зокрема, тіреоїдна, характеризується активним впровадженням нових діагностичних і лікувальних технологій: тонкоголкової пункційної аспіраційної біопсії під контролем ультразвукового дослідження з молекулярно-біологічним і генетичним дослідженням цитологічного матеріалу; лабораторної діагностики з визначенням концентрації тиреоїдних гормонів і тиреотропного гормону гіпофіза; комп'ютерної томографії з високоточною топічною діагностикою новоутворів, рецепторної сцинтіграфії, позитронної емісійної томографії (ПЕТ) та їх поєднань; щадних органозберігаючих технологій оперативних утручань з мінімальною травматичністю [2-5].

Для пацієнтів з патологією щитоподібної залози характерна коморбідна патологія, найчастіше – це хвороби системи кровообігу, нервової системи, ока та інші [6-8].

Усе вищезазначене потребує високопрофесійної підготовки й сумісної роботи лікарів різних клінічних спеціальностей і організаторів охорони здоров'я. Такий підхід у світовій медицині, зокрема, онкохірургії, знайшов своє втілення у функціонуванні мультидисциплінарних команд спеціалістів, на противагу традиційному лікуванню пацієнта одним лікарем [9].

Кардинальний перехід до структурованої багатопрофільної допомоги хворим з онкологічною патологією на основі оптимальної координації діяльності різних структурних підрозділів і спеціалістів для лікування конкретного пацієнта був включений до Європейської програми «Партнерство за боротьбу з раком» ще на початку 2000-х років [10]. На сьогодні ефективність міждисциплінарного підходу як золотого стандарту організації медичної допомоги хворим з онкологічною патологією не викликає сумнівів, про що свідчать дані численних досліджень [11-14].

Однак є дослідження з висновками про те, що концепція міждисциплінарного підходу в реальних умовах часто виглядає як функціонування групи фахівців, які працюють незалежно один від одного й лише іноді підтримують професійні зв'язки [15], недостатньо використовують технологічні та інформаційні системи, що негативно впливає на прийняття клінічних рішень [16].

В Україні функціонування мультидисциплінарних команд, до складу яких входять медичні працівники, на законодавчому рівні задекларовано для сфери соціальних послуг [17, 18]. В сфері охорони здоров'я започатковано надання медичної допомоги мультидисциплінарними командами пацієнтам, які перебувають у невідкладних станах, зокрема за напрямами «ендокринологія», «хірургія» [19], реабілітаційної допомоги – пацієнтам у гострому, післягострому та довготривалому періоді різних захворювань [20], психіатричної допомоги [21], а також радіологічне та хіміотерапевтичне лікування й супровід пацієнтів з онкологічними захворюваннями у стаціонарних і амбулаторних умовах за Програмою медичних гарантій-2021 [22].

Однак форми і методи організації роботи цих команд, канали і способи комунікацій спеціалістів у нормативних документах не деталізовані, що потребує подальших наукових розробок і обумовлює, таким чином, актуальність даного дослідження.

Мета роботи: дослідити стан організації діяльності мультидисциплінарних команд спеціалістів з надання хірургічної допомоги хворим з патологією щитоподібної залози та запропонувати підходи до її удосконалення.

Матеріал та методи дослідження. В якості матеріалів дослідження з метою визначення потреб хворих з патологією щитоподібної залози у хірургічній допомозі використані форми № 003/о «Медична карта стаціонарного хворого» відділення ендокринної хірургії Комунального неприбуткового підприємства (КНП) «Київський міський клінічний ендокринологічний центр» за 2019 рік в кількості 1208 од., що складало 78,9% медичних карт усіх пролікованих пацієнтів (1532 особи). Дослідження регламентування та організації діяльності мультидисциплінарних команд проводилось на основі контент-аналізу установчих та розпорядчих документів по закладу (2 од.), положення про відділення ендокринної хірургії, посадових інструкцій працівників (4 од.), локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів), що використовуються у відділенні (8 од.). Обсяг діяльності закладу визначався за даними статистичних матеріалів офіційного вебсайту КНП «Київський міський клінічний ендокринологічний центр» (http://kmkec.com.ua/blog/news/107-kiyivskomu-mskomu-centru-hrurg-ta-reabltac-hvorih-z-patologyeyu-schitovidnozalozi-25-rokv.html).

КНП «Київський міський клінічний ендокринологічний центр» обрано базою дослідження як заклад охорони здоров'я, де здійснюється найбільша кількість оперативних утручань на ендокринній системі серед закладів охорони здоров'я м. Києва (89,3% від загальної кількості у 2019 році), та на щитоподібній залозі – серед закладів охорони здоров'я, що надають медичну допомогу ендокринологічного профілю, підпорядкованих НАМН України, МОЗ України та Департаменту охорони здоров'я КМДА (1326 оперативних утручань у 2017 році проти: 1235 операцій, проведених у ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України»; 919 оперативних утручань, здійснених в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантології ендокринних органів і тканин МОЗ України; 514 операцій, проведених у КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3»).

Застосовувались методи: системного підходу; медико-статистичний за допомогою ліцензованого програмного забезпечення з використанням пакету описової статистики Microsoft Office Excel 10; медико-географічний; контент-аналізу документів; графічний.

Результати дослідження. Медико-географічні характеристики пацієнтів засвідчили, що із 1208 госпіталізованих 1205 пацієнтів були жителями України (99,8%), 3 пацієнта (0,2%) – іноземцями. Пацієнти надходили до відділення ендокринної хірургії з усіх адміністративно-територіальних одиниць України, крім Харківської області та м. Севастополь. Проживали в містах 910 пацієнтів - жителів України (75,3% від усього числа жителів України), з них 426 осіб були киянами, що складало 46,8%

від усіх міських жителів, або 35,4% від усіх пацієнтів України. Із сільської місцевості надійшли до стаціонару 295 пацієнтів (24,5% від усіх пацієнтів – громадян України).

За демографічними характеристиками переважну чисельність вибірки складали жінки – 1049 осіб, або 86,8%; чоловіків нараховувалось 159 осіб, або 13,2% від усієї кількості пацієнтів. Середній вік усіх хворих складав 48,1±13,1 років; зокрема, чоловіків – 45,9±13,2 років, жінок – 48,4±13,0 років. Більш старший вік жінок підтверджено на статистично значущому рівні (t=0,029750252 при p≤0,05).

Встановлено, що усі хворі госпіталізовані в плановому порядку, з них 1131 пацієнт (93,6%) – вперше, 77 пацієнтів – повторно (6,4%).

Шляхи надходження пацієнтів на стаціонарне лікування до відділення ендокринної хірургії представлені в **табл. 1**.

Таблиця 1 – Шляхи надходження пацієнтів з патологією щитоподібної залози до відділення ендокринної хірургії у 2019 році

Ким направлений	Абсолютна кількість пацієнтів	Відсоток від загальної кількості госпіталізованих (%)
Лікарем загальної практики-сімейним лікарем	42	3,5
Лікарем-ендокринологом закладу вторинної медичної допомоги	673	55,7
Іншими спеціалістами	9	0,7
Самостійне звернення	484	40,1
Разом	1208	100,0

Нозологічна структура пацієнтів за основними діагнозами за класами хвороб МКХ-10 представлена в **табл. 2**.

Крім основного, у 448 (37,1%) пацієнтів виявлені 687 супутніх захворювань та ускладнень основного захворювання, або 1,5 патологій на кожного із зазначених хворих. Нозологічна структура цих захворювань відображена у **табл. 3**.

Виявлено, що з метою задоволення потреб пацієнтів у медичній допомозі в установчих документах закладу задекларована командна професіональна співпраця усіх фахівців, а клінічними маршрутами пацієнтів передбачено: госпіталізація хворих за направленням лікарів-ендокринологів закладів охорони здоров'я України після консультативного огляду лікаря/ів КНП «Київський міський клінічний ендокринологічний центр»; в день госпіталізації обов'язкові огляди пацієнтів лікуючим лікарем, ендокринологом, анестезіологом,

Таблиця 2 – Нозологічна структура хворих, госпіталізованих до відділення ендокринної хірургії в 2019 році (за основними діагнозами)

Рубрики, підрубрики, нозології	Абсолютна кількість пацієнтів	Відсоток від загальної кількості госпіталізованих (%)
C73 Злоякісне новоутворення щитоподібної залози	410	33,9
E04.2 Нетоксичний багатовузловий зоб	304	25,2
D34 Доброякісне новоутворення щитоподібної залози	197	16,3
E05.0 Тиреотоксикоз з дифузним зобом	118	9,8
E05.2 Тиреотоксикоз з багатовузловим зобом	112	9,3
D35.1 Доброякісне новоутворення паращитоподібної залози (аденома)	22	1,8
E04.1 Нетоксичний одновузловий зоб	18	1,5
E05.1 Тиреотоксикоз з токсичним одновузловим зобом	14	1,2
E06.3 Аутоімунний тиреоїдит	13	1,0
Разом	1208	100,0

завідувачем відділення, за показаннями – консультації інших спеціалістів; доопераційне ведення хворого покладається на медичний персонал відділень ендокринної хірургії, анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії та реабілітації хворих з патологією щитоподібної залози; проведення хірургічного втручання покладається на лікарів та медичний персонал відділень ендокринної хірургії, анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії та операційного блоку, а післяопераційне ведення – на лікарів та медичний персонал відділення ендокринної хірургії; виписка здійснюється під нагляд онколога, ендокринолога, якого обирає пацієнт.

Записи лікарів у формах № 003/о «Медична карта стаціонарного хворого» засвідчили про дотримання вимог локальних документів на кожному крокові клінічного маршруту пацієнта. Консультативні огляди лікарями-спеціалістами проведені 1140 хворим (94,4% від усієї кількості пацієнтів), зокрема, ендокринологом оглянуті усі пацієнти, кардіологом – 76 хворих (6,7% від усього числа пацієнтів, яким призначені консультації спеціалістів), ортопедом-травматологом – 22 пацієнта (1,9%),

Таблиця 3 – Нозологічна структура супутніх захворювань та ускладнень основного захворювання у пацієнтів відділення ендокринної хірургії в 2019 році

Рубрики, підрубрики, нозології	Абсолютна кількість супутніх хвороб та ускладнень основної патології	Відсоток від загальної кількості супутніх хвороб та ускладнень основної патології (%)
Хвороби ендокринної системи, розладу харчування та порушення обміну речовин	**349**	**50,8**
E00-E06 Хвороби щитоподібної залози	334	
E10-E11 Цукровий діабет	13	
E 66 Ожиріння та інші наслідки надлишкового харчування	2	
Хвороби системи кровообігу	**275**	**40,0**
I11-I15 Гіпертонічна хвороба	147	
I20-I25 Ішемічна хвороба серця	74	
I30-I52 Інші хвороби серця	30	
I60-I69 Ураження судин головного мозку	22	
I83.9 Варикозне розширення вен нижніх кінцівок без виразки або запалення	2	
Ураження сльозового апарату та очниці при хворобах, класифікованих в інших рубриках	**21**	**3,1**
H06.2 Екзофтальм при порушенні діяльності щитоподібної залози	21	
Новоутворення	**16**	**2,3**
D34 Доброякісне новоутворення щитоподібної залози	12	
D35.1 Доброякісне новоутворення паращитоподібної залози	4	
Хвороби нервової системи	**14**	**2,0**
G20 Хвороба Паркінсона	1	
G31.9 Дегенеративна хвороба нервової системи, неуточнена	9	
G40.9 Епілепсія, неуточнена	2	
G45.9 Транзиторна церебральна ішемічна атака, неуточнена	1	
G63.3 Полінейропатія при інших ендокринних хворобах та порушеннях обміну речовин	1	
Інші хвороби	**12**	**1,8**
Разом	**687**	**100,0**

офтальмологом – 21 (1,8%), невропатологом – 15 (1,3%), судинним хірургом оглянутий один пацієнт.

Консиліуми у складі хірурга, анестезіолога, ендокринолога, невропатолога, кардіолога проведені 72 пацієнтам (6,0% від загальної чисельності вибірки) у зв'язку з важкістю стану та складністю патології.

Оперативне лікування отримали 1205 пацієнтів (99,8% від усієї кількості пацієнтів вибірки), троє хворих проліковані консервативним способом. Оперативне втручання забезпечувалось лікарями-хірургами, анестезіологами, персоналом зі спеціальною медичною освітою відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії та операційного блоку.

В цілому, відповідно до консультативних записів лікарів та результатів досліджень, представлених у формах № 003/о, до ведення пацієнтів відділення дотичні, крім лікуючого лікаря і лікарів-спеціалістів, лікарі з функціональної діагностики, ультразвукової діагностики, лікарі-лаборанти, патологоанатом (в частині проведення патогістологічних досліджень під час оперативного втручання).

За результатами лікування виписані під амбулаторний нагляд лікарів-спеціалістів закладів вторинної медичної допомоги: з повним одужанням 858 пацієнтів (71,0% від усієї вибірки), з покращанням – 345 осіб (28,6%), без змін – 5 хворих (0,4%).

Обговорення отриманих результатів. Результати дослідження засвідчили, що в закладі,

обраному базою дослідження, на організаційному рівні запроваджені базові умови для забезпечення мультидисциплінарного підходу до ведення хворих з патологією щитоподібної залози та надання висококваліфікованої хірургічної допомоги з урахуванням нозологічної структури хворих, коморбідності патології, потенційних ризиків оперативного втручання та наявних технологічних і кадрових ресурсів.

Разом з тим, за окремими позиціями організація діяльності лікарів та медичного персоналу у відділенні ендокринної хірургії та загалом по закладу стосовно забезпечення їх ефективної співпраці може бути удосконалена.

Так, аналізуючи шляхи надходження пацієнтів з патологією щитоподібної залози до відділення ендокринної хірургії в 2019 році, слід звернути увагу на значний відсоток пацієнтів, госпіталізованих за самозверненнями, – 40,1%, та низький відсоток хворих, госпіталізованих за направленням лікарів загальної практики-сімейної медицини, – 3,5%. Оскільки пацієнти відділення географічно представляють всю Україну, це свідчить про низку проблем, які існують в цілому в сфері охорони здоров'я та віддзеркалюють її слабку пацієнторієнтованість: низький рівень довіри та/або комунікацій між пацієнтами, з одного боку, та лікарями первинної ланки, лікарями-спеціалістами (ендокринологами) закладів вторинної медичної допомоги, з іншого. Як наслідок, госпіталізація за самозверненням пацієнта перекладає частину обсягу медичної допомоги на догоспітальному етапі (рутинні обстеження) на стаціонар, що є ризиком подовження тривалості дороговартісного цілодобового перебування хворого на ліжку. Даний ризик реалізований на рівні відділення, що підтверджується середньою тривалістю перебування хворого на ліжку – 12,6±2,7 днів у 2019 році. За статистичними даними КНП «Київський міський клінічний ендокринологічний центр», у 2015-2018 роках цей показник також був високим і коливався від 12,3 до 13,0 днів.

У той же час, за інформацією Європейської бази даних «Здоров'я для всіх», представленої на порталі European Health Information Gateway [https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_540-6100-average-length-of-stay-all-hospitals/], у 2014 році діапазон показника середньої тривалості перебування на стаціонарному ліжку у країнах Європейського регіону ВООЗ коливався від 4,0 до 11,6 днів. Тобто, налагодження більш тісної взаємодії КНП «Київський міський клінічний ендокринологічний центр» з лікарями загальної практики-сімейної медицини та спеціалістами закладів охорони здоров'я вторинної медичної допомоги, а також усіх зазначених закладів з пацієнтами може сприяти скороченню тривалості перебування хворого на ліжку, а отже, більш ефективному використанню ліжкового фонду.

Важливо, що в 2019 році в Україні лише стартувала Програма медичних гарантій. На сьогодні вона є потужним регулятором наступності в роботі закладів охорони здоров'я різних видів медичної допомоги, оскільки за умови скерування пацієнта до стаціонару лікарем загальної практики-сімейним лікарем або лікарем-спеціалістом забезпечується фінансова доступність пацієнтів до діагностики і лікування, в тому числі, до хірургічних утручань. При плановій госпіталізації, яка практикується у КНП «Київський міський клінічний ендокринологічний центр», налагодження ефективної співпраці з лікарями амбулаторної ланки медичної допомоги стане свідоцтвом втілення принципів пацієнтцентричності та раціонального використання ресурсів як характеристик якості медичної допомоги.

Зроблені висновки відповідають завданням, представленим висококваліфікованими експертами – головними позаштатними ендокринологами областей України, щодо подолання бар'єрів неефективної взаємодії лікарів-ендокринологів з лікарями загальної практики-сімейної медицини з метою забезпечення безперервного спостереження та надання медичної допомоги пацієнтам з патологією щитоподібної залози [23].

Наступна позиція, що заслуговує обговорення, стосується механізмів внутрішньої взаємодії між лікарями-спеціалістами, дотичними до ведення хворих. Незважаючи на залучення до лікувально-діагностичного процесу фахівців різних спеціальностей, відповідно до медичних потреб хворих, що задекларовано у розпорядчих документах по закладу, записи в формах № 003/о свідчать про збереження традиційної форми відокремленої участі лікарів шляхом консультативного огляду пацієнта та/або проведення досліджень. Частина останніх здійснюється або при безпосередньому контакті спеціаліста з пацієнтом, або з його біологічним матеріалом. Тобто, між фахівцями, дотичними до лікування й обстеження конкретного хворого, відсутній безпосередній діалог, дискусія, практика сумісного обговорення й прийняття клінічного рішення. Дані форми співпраці мають місце лише під час проведення консиліумів, які охоплювали 6,7% пацієнтів, та під час оперативних утручань, які виконуються обмеженим переліком спеціалістів.

Виписка пацієнтів здійснюється під диспансерний нагляд лікарів- спеціалістів (онколога, ендокринолога). Роль і значення лікаря загальної практики-сімейної медицини у спостереженні пацієнта після оперативного лікування патології щитоподібної залози, таким чином, недооцінюється.

У той же час, світові наукові дослідження на рівні доказової практики сучасного менеджменту свідчать про важливість ретельного спілкування між фахівцями різних спеціальностей, об'єднання їх зусиль, інтеграції діяльності різних структурних підрозділів, що займаються лікуванням конкретного хворого, через налагоджений інформаційний потік на усіх етапах надання медичної допомоги – доопераційному, інтра- та після операційному. Збір даних, їх візуалізація, обмін між фахівцями в режимі реального часу та дискусія щодо вибору найкращих доказових практик для конкретного хворого можуть покращити координацію догляду за пацієнтами, а також слугувати інструментом підвищення кваліфікації на робочому місці [24-26].

Світова практика містить дані про ефективність щотижневих зустрічей членів мультидисциплінарних команд за умови організації цих зустрічей та попереднього забезпечення інформаційними матеріалами спеціально вповноваженою особою – координатором, яким може бути працівник із спеціальною медичною освітою [27].

На думку авторів, реальними кроками на шляху поліпшення організації діяльності КНП «Київський міський клінічний ендокринологічний центр» на основі міждисциплінарного підходу мають бути прийняті управлінські рішення щодо надання офіційного статусу мультидисциплінарним командам спеціалістів, як функціонально-структурним елементам закладу, з формуванням їх складу відповідно до потреб пацієнтів. Необхідно розробити типове положення про мультидисциплінарну команду спеціалістів закладу, на основі якого працюватимуть такі об'єднання у кожному відділенні для надання медичної допомоги конкретному пацієнту. Формою роботи мультидисциплінарної команди має бути ділова зустріч, а метою зустрічі – прийняття клінічного рішення стосовно лікувально-діагностичних та профілактичних утручань, а також організації ведення пацієнта. Останнім бажано передбачити вихід роботи команди або діяльності її окремих учасників за межі закладу з метою налагодження безперервності спостереження пацієнта на амбулаторному етапі після виписки із стаціонару.

Комунікаційними ресурсами для забезпечення роботи команди мають стати цифрові технології, а саме, електронні медичні карти стаціонарних хворих, доступні до кожного робочого місця спеціаліста – учасника команди, та сучасні доказові бази даних медичних технологій за спеціальностями учасників команди з розробленими міждисциплінарними локальними клінічними протоколами медичної допомоги.

Комунікації як всередині команди, так і з лікарями амбулаторного етапу можуть здійснюватися за допомогою дистанційних технологій, а регулювання дати, часу, кількості і тривалості зустрічей – за графіками, складеними спеціально уповноваженими координаторами з попереднім інформуванням учасників команди та забезпеченням їх необхідними матеріалами або посиланнями на їх сховища. Це потребує, в свою чергу, розробки, впровадження і підтримки функціонування корпоративної бази даних з інформацією про пацієнтів, освітніми, науковими ресурсами, директивними вказівками, контактною, довідковою, обліковою та іншою інформацією, необхідною для ефективних комунікацій і підтримки прийняття клінічних і організаційних рішень.

Висновки

1. У напрямку удосконалення медичної допомоги хворим з різними клінічними потребами в Україні поступово запроваджується міждисциплінарний підхід, який знайшов своє втілення як на законодавчому рівні, так і в практиці діяльності закладів охорони здоров'я.
2. Надання хірургічної допомоги хворим з патологією щитоподібної залози у КНП «Київський міський клінічний ендокринологічний центр» – одному з найпотужніших закладів охорони здоров'я України ендокринологічного профілю – забезпечується групами фахівців різних спеціальностей з урахуванням основного та супутніх патологічних станів пацієнта, ризиків періопераційних ускладнень, необхідності забезпечення широкого спектру діагностичних утручань.
3. Виявлені резерви для подальшого удосконалення міждисциплінарного підходу в організації хірургічної допомоги хворим з патологією щитоподібної залози: надання офіційного статусу та розробка типового положення по закладу про мультидисциплінарну команду спеціалістів; посилення комунікаційної складової функціонування команди з виходом за межі установи з використанням цифрових технологій, що забезпечить тісну співпрацю всередині команди та з лікарями закладів первинної і вторинної допомоги; забезпечення діяльності команди корпоративною інформацією для підтримки прийняття клінічних рішень; координація роботи команди уповноваженими працівниками.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку автори вбачають у вивченні психологічної складової діяльності мультидисциплінарних команд спеціалістів та розробки заходів з удосконалення регулювання рольових позицій учасників команд.

Подяка

Автори висловлюють свою глибоку повагу і подяку керівництву КНП «Київський міський клінічний ендокринологічний центр» за представлені матеріали та підтримку при проведенні дослідження

References

1. Shidlovskyi OV, Shidlovskyi VO, Dyvak AM. Bezpechnist khirurhichnykh vtruchan na shchytopodibnii zalozi [Safety of thyroid surgery]. *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynna khirurhiia.* 2019; 3 (67): 79-80. [Ukrainian]
2. Palamarchuk AV, Vlasenko MV. Diahnostyka vuzlovykh utvoren shchytopodibnoi zalozy [Diagnosis of nodules of the thyroid gland]. *Praktykuiuchyi likar*. 2018; 7(4): 46-52. [Ukrainian]
3. Iwen A. Schilddrüsensonografie – Schritt für Schritt [Ultrasound Examination of the Thyroid Gland - Step by Step]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2020 Feb; 145(4): 260-267. [German]. PMID: 32069494. doi: 10.1055/a-0674-7845.
4. National Guideline Centre (UK). Thyroid disease: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019 Nov. [Internet]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng145
5. Sharma R, Verma N, Kaushal V, Sharma DR, Sharma D. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology of thyroid gland lesions: A study of 200 cases in Himalayan belt. *J Cancer Res Ther*. 2017 Jul-Sep; 13(3): 451-455. doi: 10.4103/0973-1482.164702
6. Hernando VU, Eliana MS. Role of Thyroid Hormones in Different Aspects of Cardiovascular System. *Endocrinol Metab Synd*. 2015; 4: 166. doi: 10.4172/2161-1017.1000166
7. Baksi S, Pradhan A. Thyroid hormone: sex-dependent role in nervous system regulation and disease. *Biol Sex Differ*. 2021; 12(1): 25. PMID: 33685490. PMCID: PMC7971120. doi: 10.1186/s13293-021-00367-2
8. Accorroni A, Chiellini G, Origlia N. Effects of Thyroid Hormones and their Metabolites on Learning and Memory in Normal and Pathological Conditions. *Curr Drug Metab*. 2017; 18(3): 225-236. PMID: 28093992. doi: 10.2174/1389200218666170116112407
9. Taberna M, Gil Moncayo F, Jané-Salas E, Antonio M, Arribas L, Vilajosana E, et al. The Multidisciplinary Team (MDT) Approach and Quality of Care. *Front Oncol.* 2020; 10: 85. PMID: 32266126. PMCID: PMC7100151. doi: 10.3389/fonc.2020.00085
10. European Partnership Action Against Cancer consensus group, Borras JM, Albreht T, Audisio R, Briers E, Casali P, Esperou H, et al. Policy statement on multidisciplinary cancer care. *Eur J Cancer*. 2014; 50(3): 475-80. PMID: 24321260. doi: 10.1016/j.ejca.2013.11.012
11. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. On behalf of the ESMO Guidelines CommitteeThyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2019; 30: 1856–1883. PMID: 31549998. doi: 10.1093/annonc/mdz400
12. Viola D, Elisei R. Management of Medullary Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019 Mar; 48(1): 285-301. PMID: 30717909. doi: 10.1016/j.ecl.2018.11.006
13. Brito JP, Hay ID. Management of Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Mar; 48(1): 199-213. PMID: 30717902. doi: 10.1016/j.ecl.2018.10.006
14. Asa SL, Mete O. Endocrine pathology: past, present and future. *Pathology.* 2018 Jan; 50(1): 111-118. PMID: 29132721. doi: 10.1016/j.pathol.2017.09.003
15. Soukup T, Lamb BW, Arora S, Darzi A, Sevdalis N, Green JS. Successful strategies in implementing a multidisciplinary team working in the care of patients with cancer: an overview and synthesis of the available literature. *J Multidiscip Healthc.* 2018 Jan 19; 11: 49-61. PMID: 29403284. PMCID: PMC5783021. doi: 10.2147/JMDH.S117945
16. Janssen A, Robinson T, Brunner M, Harnett P, Museth KE, Shaw T. Multidisciplinary teams and ICT: a qualitative study exploring the use of technology and its impact on multidisciplinary team meetings. *BMC Health Serv Res*. 2018 Jun 13; 18(1): 444. PMID: 29898716. PMCID: PMC6001028. doi: 10.1186/s12913-018-3242-3
17. Nakaz Ministerstva sotsialnoi polityky Ukrainy vid 26.12.2011 № 568. Pro Poriadok orhanizatsii multydystsyplinarnoho pidkhodu z nadannia sotsialnykh posluh u terytorialnomu tsentri sotsialnoho obsluhovuvannia (nadannia sotsialnykh posluh) [About the Procedure for organizing a multidisciplinary approach to the provision of social services in the territorial center of social services (provision of social services)]. [Ukrainian]. [Internet]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0354-12#Text
18. Nakaz Ministerstva sotsialnoi polityky Ukrainy vid 31.03.2016. Pro zatverdzhennia Derzhavnoho standartu sotsialnoho suprovodu simei (osib), yaki perebuvaiut u skladnykh zhyttievykh obstavynakh [About the statement of the State standard of social support of families (persons) who are in difficult life circumstances]. [Ukrainian]. [Internet]. Available from: https://ips.ligazakon.net/document/re28751?an=1&ed=2016_03_31
19. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 19.10.2018 r. № 1881. Pro zatverdzhennia Obiemu nadannia vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy, shcho povynen zabezpechuvatysia bahatoprofilnymy

likarniamy intensyvnoho likuvannia pershoho ta druhoho rivnia, ta Zmin do Poriadku rehionalizatsii perynatalnoi dopomohy [On approval of the Volume of secondary (specialized) medical care to be provided by multidisciplinary hospitals of intensive care of the first and second level, and Amendments to the Procedure for regionalization of perinatal care]. [Ukrainian]. [Internet]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1292-18#Text

20. Zakon Ukrainy vid 3 hrudnia 2020 roku № 1053-IX. Pro reabilitatsiiu u sferi okhorony zdorovia [About rehabilitation in the field of health care]. [Ukrainian]. [Internet]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1053-20#Text
21. Natsionalna sluzhba zdorovia Ukrainy. Z lypnia v Ukraini rozpochnut robotu mobilni komandy z nadannia psykhiatrychnoi dopomohy [Mobile psychiatric teams will start working in Ukraine in July]. [Ukrainian]. [Internet]. Available from: https://nszu.gov.ua/novini/z-lipnya-v-ukrayini-rozpochnut-robotu-mobilni-komandi-z-nada-526
22. Natsionalna sluzhba zdorovia Ukrainy. Vymohy Prohramy medychnykh harantii – 2021 [Requirements of the Medical Guarantees Program - 2021]. [Ukrainian]. [Internet]. Available from: https://nszu.gov.ua/vimogi-pmg-2021
23. Rezoliutsiia seminaru-narady holovnykh pozashtatnykh endokrynolohiv oblastei Ukrainy. Uzahalneni vidomosti roboty endokrynolohichnoi sluzhby 9-ty oblastei Ukrainy [Resolution of the seminar-meeting of the chief freelance endocrinologists of the regions of Ukraine. Generalized information on the work of the endocrinology service of 9 regions of Ukraine]. *Probl Endokp Patol.* 2018; 2: 108–116. [Ukrainian]
24. Boisen AS, Balslev NE. [Multidisciplinary teams in cancer care]. *Ugeskr Laeger*. 2016 Aug 1; 178(31): V10150792. [Danish]
25. Doubleday A, Sippel RS. Surgical options for thyroid cancer and post-surgical management. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2018 May; 13(3): 137-148. PMID: 30058897. doi: 10.1080/17446651.2018.1464910
26. Eddy K, Jordan Z, Stephenson M. Health professionals' experience of teamwork education in acute hospital settings: a systematic review of qualitative literature. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2016; 14(4): 96-137. PMID: 27532314. doi: 10.11124/JBISRIR-2016-1843
27. Rankin NM, Lai M, Miller D, Beale P, Spigelman A, Prest G, et al. Cancer multidisciplinary team meetings in practice: Results from a multi-institutional quantitative survey and implications for policy change. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018 Feb; 14(1): 74-83. PMID: 28949100. doi: 10.1111/ajco.12765

УДК 614.2:616-082

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ОРГАНИЗАЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Клименко И. А., Толстанов А. К.

Резюме. *Цель:* исследовать состояние организации деятельности мультидисциплинарных команд по оказанию хирургической помощи больным с патологией щитовидной железы и предложить подходы к ее совершенствованию.

Материалы и методы: формы № 003/у за 2019 год (1208 ед.), учредительные и распорядительные документы по учреждению, положение об отделении, должностные инструкции, клинические маршруты пациентов (всего 15 ед.). База исследования: КНП «Киевский городской клинический эндокринологический центр». Методы: системного подхода; медико-статистический; медико-географический; контент-анализа; графический.

Результаты. Пациенты отделения эндокринной хирургии представляли почти все регионы Украины. Направлены врачом общей практики 3,5% пациентов, врачом-эндокринологом – 55,7%, самостоятельно обратились – 40,1%. Злокачественное новообразование щитовидной железы выявлено у 33,9% пациентов, нетоксичный многоузловой зоб – у 25,2%, доброкачественное новообразование – у 16,3%. У 448 (37,1%) больных выявлены 687 сопутствующих заболеваний и осложнений, из них 40,0% – болезни системы кровообращения, 3,1% – глаз, 2,0% – нервной системы. С целью удовлетворения потребностей пациентов проведены инструментальные и лабораторные исследования, консультативные осмотры, консилиумы и оперативные вмешательства. Выявлено низкий уровень коммуникаций врачей стационара с врачами амбулаторного звена, что обусловило избыточную длительность пребывания на койке – 12,6±2,7 дней, и обособленное участие врачей-специалистов в сопровождении пациентов в стационаре. Предложено формализовать официальный статус и разработать типичное положение о мультидисциплинарной команде специалистов; совместное обсуждение, дискуссии, обмен данными внутри команды и с врачами амбулаторного звена; обеспечение деятельности команды корпоративной информацией и координация работы уполномоченными работниками.

Выводы. Повышение эффективности деятельности мультидисциплинарных команд возможно путем усиления сотрудничества внутри команды и коммуникаций с врачами амбулаторного звена.

Ключевые слова: мультидисциплинарная команда, пациент, медицинские работники, сотрудничество, хирургическая помощь.

UDC 614.2:616-082

Interdisciplinary Approach to Improving the Organization of Surgical Care for Patients with Thyroid Pathology

Klimenko I. A., Tolstanov O. K.

Abstract. The interdisciplinary approach is recognized as the gold standard for organizing medical care for patients with oncological pathology. It is declared at the normative level in Ukraine, but the forms and methods of work, channels and methods of communication of specialists are not detailed. This requires further research, in particular, when providing surgical care to patients with thyroid pathology.

The purpose of the study was to investigate the state of activity organization of multidisciplinary teams in the provision of surgical care to patients with thyroid pathology and to propose approaches for its improvement.

Materials and methods: accounting forms No. 003 for 2019 (1208 units), constituent and administrative documents for the institution, department regulations, job descriptions, clinical pathway of patients (15 units in total). The base of research was communal non-profit enterprise «Kiev City Clinical Endocrinological Center». The methods, which were used, are systematic approach, medical and statistical, medical and geographical methods, content analysis, graphic.

Results and discussion. Patients of the Department of Endocrine Surgery were from almost all regions of Ukraine. 3.5% of patients were referred by a general practitioner, 55.7% - by an endocrinologist, 40.1% - independently applied. Malignant neoplasm of the thyroid gland was detected in 33.9% of patients, non-toxic multinodular goiter – in 25.2%, benign neoplasm – in 16.3%. In 448 (37.1%) patients, 687 concomitant diseases and complications were identified. Their structure consisted of diseases of the heart and circulatory system – 40.0%, eye diseases – 3.1%, diseases of the nervous system – 2.0%. In order to meet the needs of patients, instrumental and laboratory studies, consultative examinations, consultations and surgical interventions were carried out. The low level of communication between inpatient doctors and outpatient doctors has been shown. This was the reason for the excessive length of stay in bed – 12.6 ± 2.7 days. There is a separate participation of specialist doctors in accompanying patients in the hospital. It was proposed to formalize the official status and develop a typical provision for a multidisciplinary team of specialists; joint discussion, debate, data exchange within the team and with outpatient doctors; afford access to corporate information for the team and coordinate the work of authorized employees.

Conclusion. Improving the efficiency of multidisciplinary teams is possible by strengthening collaboration within the team and communication with outpatient doctors.

Keywords: multidisciplinary team, patient, healthcare professionals, collaboration, surgical care.

ORCID and contributionship:

Igor A. Klymenko : 0000-0002-1506-036X [A,B,C,D]

Olexandr K. Tolstanov : 0000-0002-7459-8629 [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

Igor A. Klymenko

Shupik National Healthcare University of Ukraine,
Department of Health Care Management and Public Administration,
9, Dorohozhytska Str., Kyiv 04112, Ukraine
tel: +38044 205 49 90, +38044 205 49 93, e-mail: klymenko8175@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/jmbs06.05.285
УДК 614.2:616-082
Круть А. Г.

КРИТЕРІЇ ТА ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ: СТАН РОЗРОБКИ ТА ВИКОРИСТАННЯ

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

Мета – дослідити підходи до розробки та використання критеріїв і індикаторів якості стоматологічної допомоги в закладах охорони здоров'я стоматологічного профілю.

Матеріали та методи. Плани роботи за 2010-2019 роки, розпорядчі документи (накази), карти експертних оцінок, «Настанова з якості», протоколи внутрішніх аудитів (усього 149 од.) трьох обласних закладів охорони здоров'я стоматологічного профілю. Методи: системного і процесного підходу, контент-аналізу, порівняльного аналізу, графічний.

Результати та їх обговорення. В кожному закладі критерії та індикатори якості розробляються й відстежуються на рівні лікаря, лінійних керівників, генерального директора та медичної ради. Лінійними керівниками проводиться експертна оцінка якості, на рівні генерального директора формуються узагальнені «моделі кінцевих результатів». Сформовані деталізовані набори критеріїв якості процесу стоматологічної допомоги, допоміжних процесів та системи управління якістю. Проводиться кількісна оцінка відповідних їм результатів за бальною шкалою та окремих показників – у відсотках. Загалом набір критеріїв і індикаторів якості надмірний за їх чисельністю, не відповідає критеріям якості, визначеним стандартами на системи управління якістю, містить переважно показники традиційної галузевої звітності. В той же час світові доказові технології стоматологічної практики містять клінічні індикатори, що відображають застосування утручань, які мають доведений вплив на якість стоматологічної допомоги, очікуваної пацієнтом, та якими забезпечується ефективне використання ресурсів.

Висновки. З метою удосконалення підходів до розробки критеріїв і індикаторів якості необхідно забезпечити впровадження доказових технологій у стоматологічну практику, використовувати моніторинг клінічних процесів і аудит відповідності діяльності, проводити експертну оцінку при виявленні дефектів.

Ключові слова: доказові технології, стоматологічна практика, пацієнти, заклади стоматологічного профілю, стандарти, моніторинг і оцінка якості.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота відповідає темі науково-дослідної роботи кафедри управління охороною здоров'я та публічного адміністрування Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Обґрунтування інноваційних моделей управління та оптимізації організаційних форм діяльності органів, підприємств та закладів охорони здоров'я», № державної реєстрації 01200U101680.

Вступ. З метою отримання відповіді на запитання, наскільки ефективною є система управління якістю медичної допомоги відповідно до поставлених цілей та наскільки адекватно вона реагує на фактори зовнішнього та внутрішнього середовища, вимогами міжнародного стандарту до систем управління якістю в сфері охорони здоров'я та його вітчизняного аналогу запроваджені такі управлінські інструменти як моніторинг, вимірювання та оцінка якості [1, 2]. Як організаційні технології «зворотного зв'язку» в системах управління якістю, вони мають бути постійними і спрямовуватись на покращення результатів охорони здоров'я [3].

Моніторинг і оцінка передбачають використання критеріїв і відповідних їм індикаторів якості – кількісних та/або якісних показників, формування яких розпочинається на етапі цілепокладання, тобто, планування цільових показників якості, до якого має прагнути заклад охорони здоров'я. Отримання керівниками фактичних індикаторів та їх порівняння з плановими з наступним аналізом причин відхилень дозволяє вносити корективи з метою покращення діяльності надавачів медичних послуг та її результатів для здоров'я пацієнтів [4].

Індикатори якості можуть використовуватися з метою покращення якості медичної допомоги за багатьма напрямками, як свідчать дані [5]: вимірювання якості медичної допомоги для певних груп населення; встановлення пріоритетних напрямків для поліпшення якості; підтримки розробки місцевих інформаційних панелей ефективності діяльності провайдерів медичних послуг; використання в локальних системах з метою порівняння з національними даними; з метою демонстрації прогресу місцевих систем управління якістю щодо поліпшення результатів тощо.

Значення критеріїв і індикаторів якості для оцінки ефективності системних змін і поліпшення результатів для пацієнтів є предметом уваги

багатьох наукових досліджень, зокрема, при оцінці якості стоматологічної допомоги як невід'ємної складової системи охорони здоров'я [6]. Разом з тим, дослідження підходів до формування закладами охорони здоров'я критеріїв та індикаторів якості в умовах реальної вітчизняної стоматологічної практики поодинокі [7], в чому полягає актуальність даної роботи.

Актуальність значною мірою посилюється низьким рівнем доступності, як одного з критеріїв якості, лікарів і населення до найкращих доказових практик з метою отримання очікуваного результату стоматологічних утручань, оскільки в Україні до лютого 2020 року на нормативному рівні були запроваджені протоколи надання стоматологічної допомоги, розроблені на основі фахового консенсусу. Сила доказів таких технологій мінімальна, отже, не гарантує якість стоматологічної допомоги. До складу цих протоколів не входили клінічні індикатори якості для оцінки результативності наданої стоматологічної допомоги. На сьогодні клінічних протоколів стоматологічної допомоги за основними стоматологічними захворюваннями, розроблених на основі доказової медицини та адаптованих до вітчизняної сфери охорони здоров'я, в Україні взагалі не існує.

Таким чином, питання підходів до розробки та використання критеріїв і відповідних їм індикаторів якості стоматологічної допомоги, у т. ч., таких важливих, як доступність якісної стоматологічної допомоги на основі доказових технологій, вимагають додаткових наукових досліджень.

Мета роботи: дослідити підходи до розробки та використання критеріїв і індикаторів якості стоматологічної допомоги в закладах охорони здоров'я стоматологічного профілю.

Матеріал та методи дослідження. Матеріалами дослідження слугували документи закладів охорони здоров'я стоматологічного профілю трьох регіонів України (КНП «Житомирське обласне стоматологічне медичне об'єднання»; КНП Харківської обласної ради «Обласна стоматологічна поліклініка»; КНП «Чернігівська обласна стоматологічна поліклініка Чернігівської обласної Ради»), які підтверджують розробку та використання критеріїв і індикаторів якості стоматологічної допомоги (річні плани роботи закладів та їх структурних підрозділів за 2010-2019 роки; розпорядчі документи (накази); карти експертних оцінок; документи («Настанова з якості»; протоколи аудитів) системи управління якістю, яка функціонує в кожному закладі, відповідно до вимог національного стандарту ДСТУ ISO 9001:2015 для сфери охорони здоров'я (далі – стандарт), що засвідчено відповідними сертифікатами. Усього проаналізовано 149 од. зазначених документів.

Методи: системного підходу, процесного підходу, контент-аналізу, порівняльного аналізу, графічний.

Результати дослідження. Результатами дослідження встановлено, що підходи до моніторингу, вимірювання, аналізування та поліпшення якості задекларовані для кожного з досліджуваних закладів в «Настанові з якості» – документі, де міститься опис системи управління якістю відповідно до вимог стандарту. Зазначені види діяльності мають охоплювати усі процеси, що відбуваються в закладах, зокрема, основний процес – надання стоматологічних послуг. Моніторингу, вимірюванню та оцінці підлягають також результативність системи управління якістю, ступінь задоволеності пацієнтів, результати планування (досягнення цілей), якість постачання продуктів і послуг шляхом аутсорсингу, результати дій щодо ризиків і можливостей, потреби в поліпшенні системних заходів.

Контент-аналіз локальних документів, де засвідчені розробка і використання критеріїв і індикаторів якості, показав, що в кожному закладі вони розробляються та відстежуються відповідно до 4-хступеневої системи контролю якості на рівні: 1) лікаря (самооцінка діяльності); 2) завідувача відділення; 3) заступника генерального директора з медичної частини; 4) генерального директора та медичної ради закладу.

Установлено, що в кожному закладі на рівні завідувача відділення, заступника генерального директора з медичної частини, медичної ради використовується експертна оцінка якості, а на рівні генерального директора – «моделі кінцевих результатів» діяльності закладу. Дані методи оцінки до використання затверджені адміністративним рішенням – наказом по закладу.

Спостерігались певні відмінності серед закладів щодо переліку та чисельності критеріїв якості й відповідних їм індикаторів.

Так, у КНП «Житомирське обласне стоматологічне медичне об'єднання» прийнятий деталізований набір критеріїв якості для експертної оцінки медичних карт амбулаторних і стаціонарних хворих з кількісною оцінкою відповідності результатів у балах (ні – якщо критерій не витримано, оцінка 0 балів; так – 1 або 2 бали, в залежності від вагової цінності критерію).

Набір критеріїв якості у даному закладі обраний однаковим для проведення експертної оцінки на усіх вище зазначених рівнях управління та диференційований за місцем надання стоматологічної допомоги (поліклініка-стаціонар).

Критеріями якості процесу стоматологічної допомоги слугують зміст діяльності лікаря під час надання стоматологічної допомоги: дотримання показань до госпіталізації; правильність обстеження

пацієнта (повнота анамнезу, дотримання протоколу і термінів обстежень та їх обґрунтованість); правильність і своєчасність встановлення клінічного діагнозу; відповідність лікування (дотримання стандартів і протоколів лікування, адекватність дози та тривалості прийому лікарських засобів); результати лікування (покращення стану пацієнта, відсутність ускладнень лікування), дотримання критеріїв виписки – для стаціонарних хворих, якість наданих рекомендацій при виписці; якість ведення медичних карт хворих та листів лікарських призначень.

Сума в межах 24-25 балів прийнята за високий рівень якості, 23 бали – як середній рівень, менше 23 балів – низький.

У даному закладі проводиться також експертна оцінка якості роботи завідувачів клінічних відділень та структурних підрозділів, під час якої оцінюється якість клінічних (за вказаними вище) та допоміжних процесів (за критеріями: дотримання стандартів інфекційного контролю; плинність кадрів; своєчасність метрологічного контролю засобів вимірювальної техніки тощо).

Виокремлені критерії самооцінки роботи лікарів-стоматологів за «вузькими» спеціальностями (терапевта, пародонтолога, ортодонта, хірурга-стоматолога амбулаторного прийому, хірурга-стоматолога стаціонару, стоматолога-ортопеда) в зв'язку з особливостями змістовності утручань та виконуваних процедур. Наприклад, для лікаря-терапевта такими критеріями встановлені: кількість відвідувань за зміну; кількість пломб за зміну; кількість санованих пацієнтів за зміну; кількість відвідувань на одну санацію; відсоток санованих пацієнтів від числа тих, хто звернувся вперше; відсоток зубів, вилікуваних за одне відвідування, з приводу ускладненого карієсу; відсоток пломб із сучасних пломбувальних матеріалів; кількість умовних одиниць працеємності за зміну; виконання фінансового плану (за умови роботи на спецрозрахунку).

Затверджені критерії оцінки якості виготовлення зубних протезів в залежності від матеріалів, з яких вони виготовляються, з детальним описом послідовності процедури виготовлення.

Критеріями якості діяльності на рівні закладу прийняті відповідні позиції форм державної статистичної звітності, а індикаторами – фактичні дані, які вносяться до цих форм за визначений звітний період.

Проводиться опитування пацієнтів за розробленою анкетою, зміст запитань якої націлений на визначення рівня задоволеності пацієнтів: ставленням медичного персоналу; умовами надання стоматологічної допомоги; доступністю ліків, протезування, вартості послуги.

Набір критеріїв якості стоматологічної допомоги КНП Харківської обласної ради «Обласна стоматологічна поліклініка» містить аналогічні критерії для оцінки лікувально-діагностичного процесу, а також додаткові: кількість впроваджених сучасних лікувально-діагностичних технологій і стоматологічних матеріалів; питома вага профілактичних заходів стосовно постійних зубів у дітей 6-12 років у загальному обсязі профілактичної роботи; хірургічна активність; середня кількість днів непрацездатності за нозологічними формами; питома вага бюгельних протезів до частково знімних протезів; питома вага зубних протезів, виготовлених за сучасними технологіями, від загального числа усіх виготовлених протезів; кількість виготовлених зубних протезів на одного лікаря; число осіб, які отримали зубні протези, на одного лікаря; наявність обґрунтованих скарг пацієнтів.

У зазначеному закладі прийняті також критерії результативності процесів, ідентифікованих як допоміжні: управління товарно-матеріальними цінностями (відсоток виконаних заявок до загальної кількості заявок, що надійшли, на закупівлю товарно-матеріальних цінностей; своєчасність виконання заявок на закупівлю товарно-матеріальних цінностей; кількість неякісних закуплених товарно-матеріальних цінностей; кількість неякісних закуплених товарно-матеріальних цінностей, повернутих постачальнику; відсоток випадків порушень правил зберігання і складування товарно-матеріальних цінностей); управління засобами вимірювальної техніки (відсоток засобів вимірювальної техніки, що пройшли перевірку, від запланованої кількості; відсоток забезпеченості структурних підрозділів засобами вимірювальної техніки від потреби), управління персоналом (плинність кадрів, своєчасність скерування медичних працівників на навчання), внутрішній аудит (відсоток проведених внутрішніх аудитів до числа запланованих; відсоток позапланових внутрішніх аудитів від загального числа проведених внутрішніх аудитів; своєчасність виконання коригувальних заходів) тощо.

Планових індикаторів у кількісному виразі в обох вище зазначених закладах обмаль.

У КНП «Чернігівська обласна стоматологічна поліклініка Чернігівської обласної Ради», на відміну від інших закладів, чітко прописані планові кількісні індикатори якості стоматологічної допомоги, відповідно до критеріїв. Як приклад, у **таблиці** представлені критерії та індикатори якості для лікаря стоматолога-терапевта.

Карта експертної оцінки якості надання медичної допомоги, яку використовує завідувач відділення для оцінки стоматологічної допомоги на основі даних медичних карт хворих вибірковим методом, містить наступні критерії: розбірливість і повнота

Таблиця – Критерії та планові індикатори якості стоматологічної допомоги КНП «Чернігівська обласна стоматологічна поліклініка Чернігівської обласної Ради»

№ з/п	Критерії якості стоматологічної допомоги для лікаря-терапевта	Планові індикатори якості для лікаря-терапевта
1	Співвідношення числа вилікуваних зубів з неускладненим карієсом до числа вилікуваних зубів з ускладненим карієсом	3:1 – 2,5:1
2	Кількість хворих на диспансерному обліку	120 – 80
	Відсоток санованих осіб від загального числа первинних хворих	60 – 50
3	Число відвідувань на одну сановану особу	3 – 4
4	Питома вага пломб від усіх накладених пломб з:	
	цементів	30 – 50
	пластмаси	10 – 20
	амальгами	10 – 5
	хімічних композитів	40 – 20
	світлополімерів	10 – 5
5	Питома вага пульпитів, вилікуваних під анестезією за один сеанс	35 – 20
6	Питома вага періодонтитів, вилікуваних за один сеанс	35 – 20

записів анкетних даних пацієнта; повнота зібраного анамнезу; відсутність виправлень, приписок у медичних картах хворих; відповідність клінічного діагнозу МКХ-10; наявність відповідно оформленої згоди на проведення діагностики, лікування, знеболення, оперативного втручання; наявність скарг пацієнтів; повнота опису клінічних проявів захворювання; відповідність проведеного лікування стандартам та протоколам, затвердженим МОЗ України; відвідування лікарем протягом звітного періоду семінарів, конференцій; якість проведеного пломбування каріозної порожнини (відповідність анатомічній формі зуба, бугрів, бороздок, фісур; правильність вибору методу для ендодонтичного лікування; наявність рентгенографічного контролю при проведенні лікування).

Оцінка відповідності здійснюється в балах від 0 до 10 з урахуванням ваги значущості показника; клінічні показники мають найбільшу вагу – 10 балів.

Карта оцінки якості лікувально-діагностичного процесу на рівні відділення містить критерії: відсоток випадків з обґрунтованістю та виконанням плану лікування пацієнта; відсоток використаних лікарських засобів, що входять до формуляру лікарських засобів; відсоток медичних карт хворих з веденням повних і розбірливих записів; відсоток випадків лікування з неочікуваними результатами; кількість випадків побічних дій лікарських засобів. Оцінка проводиться аналогічно оцінці кожного клінічного випадку за бальним принципом.

«Моделі кінцевих результатів» на рівні закладу в КНП «Чернігівська обласна стоматологічна поліклініка Чернігівської обласної Ради» складаються з наступних критеріїв та планових індикаторів у кількісних вимірах: виконання плану організаційно-методичних та лікувально-профілактичних заходів – 100,0%; питома вага санованих осіб від загальної кількості первинних – 56,0%; виконання плану умовних одиниць працеємності – 98,0%, кількість відвідувань на одну сановану особу – 3,3-4,3; кількість відвідувань стоматолога в розрахунку на одного мешканця – 0,89 –1,17; кількість осіб, які потребують санації, від кількості планово оглянутих – 70,0 – 55,0%; питома вага санованих осіб від тих, хто потребує санації при планових оглядах – 71,0 – 79,0%; число осіб, які отримали протези, на 100 осіб населення – 1,2 – 1,4.

Обговорення отриманих результатів. Результати дослідження показали, що у провідних регіональних закладах третинної стоматологічної допомоги прийняті критерії та відповідні їм індикатори якості. Разом з тим, усталені підходи до їх розробки та використання, змістовність критеріїв і індикаторів певною мірою відрізняються від вимог стандарту на системи управління якістю, рекомендованих міжнародних теоретичних розробок і доказових практик.

Так, наукові дані свідчать, що насамперед при розробці критеріїв і індикаторів якості бажано здійснити дезагрегацію поняття якості на окремі компоненти з метою можливості вимірів кожного з них та співвіднести їх з відомими складовими моделі управління якістю А. Донабедіана – структурою, процесом і результатом. Таким чином рекомендують формувати блоки критеріїв і індикаторів якості у систематизованому вигляді [8-11], чого не спостерігається у досліджуваних закладах.

Інститутом медицини США (2001) запропоновані шість компонентів якості медичної допомоги: 1) безпека; 2) своєчасність; 3) справедливість; 4) ефективність; 5) результативність; 6) орієнтованість на пацієнта [12, с. 13].

Стандартом на систему управління якістю для сфери охорони здоров'я пропонується більша диференціація в кількості одинадцяти критеріїв: 1) відповідний, правильний догляд щодо медичних потреб пацієнта; 2) придатність, тобто, корисність, здатність робити, виконувати що-небудь (стосується постачальника послуги); 3) безперервність;

4) ефективність; 5) результативність; 6) неупередженість; 7) використання наукових доказів/знань на основі медичної практики; 8) орієнтованість на пацієнта, включаючи фізичну, психологічну та соціальну цілісність; 9) залучення пацієнта; 10) безпека пацієнта; 11) своєчасність/доступність. На запропоновані критерії автори та експерти рекомендують орієнтуватися для розробки набору планових індикаторів якості та заходів з покращення якості, дотримуючись збалансованого підходу для оцінки всіх аспектів медичної допомоги [1, 2].

Міжнародна практика вимірювання якості також показує, що поряд із структурними, процесними та результативними показниками в країнах світу використовується й інше структурування критеріїв і індикаторів – на адміністративні, клінічні та ті, що повідомляються пацієнтами. Більшість показників сконцентровані на вимірюванні процесів, але існує думка, що суттєвий інтерес викликають індикатори результатів, оскільки вони безпосередньо вимірюють ті кінцеві досягнення, які мають значення для пацієнтів та постачальників послуг [13].

Наукові дані приводять конкретні приклади критеріїв та індикаторів якості стоматологічної допомоги, які нараховуються сотнями [4]. Але лише обмежена їх кількість пройшли ретельну перевірку дійсності чи надійності щодо впливу на якість стоматологічної допомоги, яка надається безпосередньо пацієнтові.

Перспективою отримання надійних індикаторів якості дослідники вбачають у стандартизації стоматологічної допомоги на основі доказів з актуальної рецензованої літератури та оцінених суджень експертних груп, а також на клінічному досвіді практиків. Наприклад, сучасними дослідженнями доведено, що при карієсі зубів хірургічне втручання не зупиняє процес захворювання. Багато карієсних ушкоджень не прогресують, а реставрації зубів мають кінцевий термін служби. Тому сучасне лікування карієсу зубів повинно бути більш консервативним і включати раннє виявлення некавітованих уражень, діагностику ступеня ризику у конкретного індивіда щодо прогресування карієсу та активне спостереження із застосуванням профілактичних заходів з його уповільнення. Такі підходи дають більшу ймовірність успіху, меншу кількість ускладнень та більш ефективне використання ресурсів, ніж менш стандартизоване лікування.

З метою управління карієсом у дітей віком ≥ 6 років при усіх ступенях ризику є надання рекомендацій пацієнтам щодо використання фторованої води і зубних паст із вмістом фтору, професійний догляд із застосуванням фтористого лаку та фісурних герметиків, проведення рентгенологічного обстеження (1 раз на 2 роки при низькому рівні ризику розвитку карієсу, 1 раз на 1 рік – при середньому, 1 раз на півроку – при високому), застосування фториду діаміну срібла при кавітаційних ураженнях [14, 15].

Виходячи з цього критерію, можна формувати критерії/індикатори якості стоматологічної допомоги при карієсі зубів у дітей старше 6 років: структури – наявність протоколу застосування фтористого лаку/фісурних герметиків, фториду діаміну срібла у закладі, що надає стоматологічну допомогу дітям; процесу – кількість пацієнтів/їх представників, які надали поінформовану згоду на дане втручання; кількість пацієнтів, яким призначено вказане втручання (за наявності поінформованої згоди та відсутності протипоказів); кількість пацієнтів, яким призначено рентгенологічне дослідження зубів (з частотою в залежності від ступеня ризику); результату – кількість пацієнтів, які отримали фторування емалі та фісурні герметики, фторид діаміну срібла (за потреби в залежності від ступеня ризику); кількість пацієнтів, яким проведено рентгенологічне дослідження з відповідною частотою; середній рівень задоволеності пацієнтів/їх представників отриманою процедурою.

Дані індикатори доцільно використовувати на рівні відділення/закладу, які відслідковує завідувач відділення/заступник генерального директора з медичної частини, та зіставляти з плановими індикаторами профілактичної допомоги. Останні потрібно розробляти з урахуванням можливих її обсягів для даного закладу охорони здоров'я та потенційних потреб пацієнтів.

На рівні лікаря критеріями можуть бути: процесу – призначення фтористого лаку/фісурних герметиків, фториду діаміну срібла з поетапним проведенням процедури (у плані профілактичних заходів конкретному пацієнту); інформування пацієнта/його представника про змістовність процедури (письмове підтвердження поінформованої згоди); дотримання етапності процедури; структури – відповідність видів і обсягу використаних матеріалів потребам даного пацієнта; результату – задоволеність пацієнта спілкуванням з лікарем і отриманою процедурою.

Серед найефективніших заходів нереставраційних методів лікування каріозних уражень зубів для дорослих вважають рекомендації щодо використання 38% фториду діаміну срібла, герметиків, 5% лаку фториду натрію, 1,23% гелю підкисленого фосфату фториду та 5000 частин на мільйон фториду (1,1% фториду натрію) зубної пасти або гелю [16]. Дані критерії, як приклад, також можуть бути використані для моніторингу і оцінки якості стоматологічної допомоги дорослим за умови стандартизації відповідного процесу в закладі охорони здоров'я.

Запропоновані підходи з використанням науково доведених технологій, яким відповідає невелика кількість індикаторів, що вказують на суттєвий вплив на якість результату для пацієнта, доцільно застосовувати на рівні лікувально-діагностичного і профілактичного процесу для усіх найбільш поширених та соціально значимих захворювань порожнини рота, з якими пацієнти звертаються до даного закладу.

Критерії та індикатори системи управління якістю є структурними індикаторами та мають відображати вимоги стандарту до системи та відповідність їх виконання: обсяг використання ресурсів при наданні послуг (кадрових, матеріально-технічних, фінансових, інформаційних та інших); безпеку (інфекційну, епідемічну, техногенну, інформаційну, психологічну, фармацевтичну і т. і.); управління ризиками (соціально-правовими, управлінськими, економічними, адміністративними, ризиками для здоров'я медичних працівників і т. і.); формування політик (наявність та періодичний перегляд і оновлення установчих документів); розробку локальних документів і процедур; моніторинг, оцінку і аналіз діяльності за критеріями якості медичної допомоги; виявлення та аналіз невідповідностей і дефектів; заходи з поліпшення якості за кожним видом діяльності; задоволеність пацієнтів [17, 18]. Ці індикатори підлягають моніторингу та аудиту на рівні вищого менеджменту закладу та медичної ради.

Автори [19] з метою підтримки прийняття рішень щодо вдосконалення системи пропонують як варіант такі критерії та відповідні їм показники використання послуг: обсяг відвідувань в амбулаторних умовах до лікаря загальної практики та до лікарів-спеціалістів; обсяг відвідувань до відділення невідкладної допомоги; терміни перебування в лікарні. Ці критерії/індикатори орієнтовані на оцінку обсягу використання послуг.

Таким чином, проведений аналіз реальної стоматологічної практики показав, що масив використовуваних критеріїв та індикаторів якості в досліджуваних закладах при їх великому обсязі слабко структурований, нечітко орієнтований на критерії якості, визначені стандартом на систему управління якістю для сфери охорони здоров'я, з переважанням традиційних показників офіційної статистичної звітності, а також тих, що вже втратили свою актуальність («моделі кінцевих результатів»), над клінічними. Це, в свою чергу, обумовлено відсутністю критеріїв/індикаторів, які вказують на науково доведений доказовими технологіями вплив стоматологічних утручань на якість медичної допомоги, яку очікують пацієнти.

У досліджуваних закладах простежується домінування адміністративного контролю над об'єктивними підходами використання клінічних індикаторів якості, представлених у науково доведених доказових технологіях, що продемонстровано запровадженням експертної оцінки якості на всіх рівнях управління як методу постійного контролю замість моніторингу діяльності та аудиту відповідності.

Поглиблює несприятливу ситуацію відсутність автоматизованої системи постійного збору даних, ручна обробка великого масиву показників лікарями, завідувачами структурних підрозділів, заступниками керівників закладів, що обтяжує повсякденну діяльність, відволікає від спілкування з пацієнтами та виконання власне адміністративних функцій або надання медичної допомоги.

Висновки

1. У закладах, обраних базами дослідження, критерії та індикатори якості стоматологічної допомоги формуються у вигляді набору надмірної чисельності показників, слабко структурованого за критеріями якості, визначеними стандартом на систему управління якістю для сфери охорони здоров'я, переважаючою складовою якого є показники традиційної галузевої звітності та застарілі узагальнені показники у вигляді «моделей кінцевих результатів». Для поточного відслідковування показників використовується експертна оцінка на всіх рівнях управління закладом.
2. З метою удосконалення підходів до розробки критеріїв та індикаторів якості необхідно забезпечити впровадження доказових технологій у клінічну практику, складовою яких є клінічні індикатори, що відображають застосування профілактичних, діагностичних і лікувальних утручань, які мають доведений вплив на якість стоматологічної допомоги, очікуваної пацієнтом. Такий підхід забезпечить одночасне ефективне використання ресурсів, без надлишкових їх витрат або дефіциту.
3. Упровадження доказових технологій в стоматологічну практику на галузевому рівні бажано шляхом адаптації міжнародних рекомендацій до вітчизняних умов, що надаватиме можливість адекватного бюджетного фінансування стоматологічної послуги за Програмою медичних гарантій. Інший шлях, нормативно врегульований, передбачає адаптацію доказових технологій на локальному рівні, в закладі охорони здоров'я, за що несе відповідальність його керівник.
4. З метою відслідковування рівня фактичних клінічних індикаторів якості та індикаторів інших процесів доцільно використовувати такі управлінські інструменти, як моніторинг процесів і аудит відповідності.

Експертну оцінку бажано проводити в разі виявлення дефектів і неочікуваних результатів стоматологічної допомоги для пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінці ефективності діяльності закладів охорони здоров'я стоматологічного профілю за результатами запровадження моніторингу процесів за клінічними індикаторами якості та аудиту відповідності в реальну клінічну практику та визначенні напрямів подальшого удосконалення системи управління медичним закладом.

References

1. Quality management systems - EN ISO 9001:2015 for healthcare. [Internet]. Available from: https://www.sis.se/en/produkter/sociology-services-company-organization/company-organization-and-management/management-systems/ssen152242017/
2. DSTU EN 15224:20 «Systemy upravlinnia yakistiu EN ISO 9001: 2015 dlia okhorony zdorovia (EN 15224:2016, IDT)» [DSTU EN 15224: 2019 Quality Management Systems. EN ISO 9001: 2015 in the field of health care (EN 15224: 2016, IDT)]. Chynnyi vid 2020-01-01. K: DP «UkrNDNTs»; 2019. 109 s. [Internet]. Available from: http://online.budstandart.com/ua/catalog/doc-page.html?id_doc=82162
3. Lachman P. From judgement to improvement: lessons for the future. *Int J Qual Health Care*. 2020 Mar; 32(2): A17. PMID: 32395743. doi: 10.1093/intqhc/mzaa035
4. *Quality Measurement in Dentistry*. A Guidebook. Dental quality alliance; 2019. 60 p.
5. NICE indicator process guide. USA: NIH; 2019. 26 p. [Internet]. Available from: https://www.nice.org.uk/media/default/Get-involved/Meetings-In-Public/indicator-advisory-committee/ioc-process-guide.pdf
6. Obadan-Udoh EM, Calvo JM, Panwar S, Simmons K, White JM, Walji MF, et al. Unintended consequences and challenges of quality measurements in dentistry. *BMC Oral Health.* 2019; 19(1): 38. PMID: 30823894. PMCID: PMC6397478. doi: 10.1186/s12903-019-0726-4
7. Malaniak BR. Otsinka yakosti nadannia stomatolohichnoi ortopedychnoi dopomohy naselenniu Lvivskoi oblasti [Assessment of the quality of the dental orthopedic care provision to the population of the Lviv region]. *Ukr Zh Med Biol Sport*. 2020; 5(27): 212-218. doi: 10.26693/jmbs05.05.212
8. Byrne MJ, Tickle M, Glenny A-M, Campbell S, Goodwin T, O'Malley L. A systematic review of quality measures used in primary care dentistry. *Int Dent J.* 2019; 69(4): 252-264. PMID: 30430563. doi: 10.1111/idj.12453
9. Righolt AJ, Sidorenkov G, Faggion CM Jr, Listl S, Duijster D. Quality measures for dental care: A systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2019 Feb; 47(1): 12-23. PMID: 30375669. PMCID: PMC7379624. doi: 10.1111/cdoe.12429
10. Betlloch-Mas I, Ramón-Sapena R, Abellán-García C, Pascual-Ramírez JC. Implementation and Operation of an Integrated Quality Management System in Accordance With ISO 9001:2015 in a Dermatology Department. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2019 Mar; 110(2): 92-101. doi: 10.1016/j.adengl.2019.01.003
11. Keßler W, Heidecke CD. Dimensions of Quality and Their Increasing Relevance for Visceral Medicine in Germany. *Visc Med*. 2017; 33(2): 119-124. PMID: 28560226. PMCID: PMC5447179. doi: 10.1159/000462997
12. Handbook for national quality policy and strategy: a practical approach for developing policy and strategy to improve quality of care. WHO; 2018. 88 p. [Internet]. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/272357
13. Pross Ch, Geissler A, Busse R. Measuring, Reporting, and Rewarding Quality of Care in 5 Nations: 5 Policy Levers to Enhance Hospital Quality Accountability. *The Milbank Quarterly*. 2017 Mar; 95(1): 136-183. PMID: 28266076. PMCID: PMC5339388. doi: 10.1111/1468-0009.12248
14. *Dental interventions to prevent caries in children*. A national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2014. 52 p.
15. American Academy of Pediatric Dentistry. *Caries-risk assessment and management for infants, children, and adolescents*. The Reference Manual of Pediatric Dentistry. Chicago Ill.: American Academy of Pediatric Dentistry; 2020. p. 243-247.
16. Slayton RL, Urquhart O, Araujo MWB, Fontana M, Guzmán-Armstrong S, Nascimento MM, at el. A. Evidence-based clinical practice guideline on nonrestorative treatments for carious lesions: A report from the American Dental Association. *J Am Dent Assoc*. 2018 Oct; 149(10): 837-849.e19. PMID: 30261951. doi: 10.1016/j.adaj.2018.07.002
17. Zarei E, Karimi S, Mahfoozpour S, Marzban S. Assessing hospital quality management systems: evidence from Iran. *Int J Health Care Qual Assur*. 2019 Feb 11; 32(1): 87-96. PMID: 30859868. doi: 10.1108/IJHCQA-11-2017-0208
18. Shaw CD, Groene O, Botje D, Sunol R, Kutryba B, Klazinga N, at el. The effect of certification and accreditation on quality management in 4 clinical services in 73 European hospitals. *Int J Qual Health Care*. 2014 Apr; 26 Suppl 1(Suppl 1): 100-7. PMID: 24615598. PMCID: PMC4001697. doi: 10.1093/intqhc/mzu023
19. Powell GA, Luo YT, Verma A, Stephens DA, Buckeridge DL. Multivariate and Longitudinal Health System Indicators. *Stud Health Technol Inform.* 2017; 235: 266-270.

УДК 614.2:616-082

КРИТЕРИИ И ИНДИКАТОРЫ КАЧЕСТВА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ: СОСТОЯНИЕ РАЗРАБОТКИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Круть А. Г.

Резюме. *Цель:* исследовать подходы к разработке и использованию критериев и индикаторов качества стоматологической помощи в учреждениях здравоохранения стоматологического профиля.

Материалы и методы. Планы работы на 2010-2019 гг., распорядительные документы (приказы), карты экспертных оценок, «Руководство по качеству», протоколы внутренних аудитов (всего 149 ед.) трех областных учреждений здравоохранения стоматологического профиля. Методы: системного и процессного подхода, контент-анализа, сравнительного анализа, графический.

Результаты и их обсуждение. В каждом учреждении критерии и индикаторы качества разрабатываются и отслеживаются на уровне врача, линейных руководителей, генерального директора и медицинского совета. Линейными руководителями проводится экспертная оценка качества, на уровне генерального директора формируются обобщенные «модели конечных результатов». Сформированы детализированные наборы критериев качества процесса стоматологической помощи, вспомогательных процессов и системы управления качеством. Проводится количественная оценка соответствующих им результатов по балльной шкале и отдельных показателей – в процентах. В целом набор критериев и индикаторов качества чрезмерный по численности, не соответствует критериям качества, определенным стандартом на системы управления качеством, содержит преимущественно показатели традиционной отраслевой отчетности. В то же время международные доказательные технологии стоматологической практики включают клинические индикаторы, отражающие применение вмешательств, которые имеют доказанное влияние на качество стоматологической помощи, ожидаемой пациентом, и которыми обеспечивается эффективное использование ресурсов.

Выводы. В целях совершенствования подходов к разработке критериев и индикаторов качества необходимо обеспечить внедрение доказательных технологий в стоматологическую практику, использовать мониторинг клинических процессов и аудит соответствия деятельности, проводить экспертную оценку дефектов.

Ключевые слова: доказательные технологии, стоматологическая практика, пациенты, учреждения стоматологического профиля, стандарты, мониторинг и оценка качества.

UDC 614.2:616-082

Criteria and Indicators of Dental Care Quality: State of Development and Usage

Krut A. G.

Abstract. Healthcare quality criteria and indicators allow the head of the health care facility to clearly orientate in the degree of achievement of targets and improvement of results for patients. Studies of approaches to the formation of criteria and indicators of quality in the conditions of real domestic clinical practice, in particular, dental, are isolated. At the same time, in Ukraine there are no clinical protocols of dental care based on evidence-based technologies, which contain clinical quality indicators.

The purpose of the study was to conduct a research on approaches to the development and usage of criteria and indicators for the quality of dental care in dental health facilities.

Materials and methods. Such materials were used in the study as work plans for 2010-2019, administrative documents (orders), maps of expert assessments, «Guidelines for quality», internal audit protocols (a total of 149 units) of the three regional health care institutions of the dental profile. Methods, which were used, are system and process approach, content analysis, comparative analysis, graphical method.

Results and discussion. In each institution, criteria and quality indicators are developed and monitored at the level of the doctor, line managers, the head of the institution and the medical council. Line managers conduct expert quality assessment, generalized «models of end results» which are formed at the level of the head of the institution. Detailed sets of criteria for the quality of the dental care process, ancillary processes and quality management systems are formed. Quantitative evaluation of the corresponding results on a scale and individual percentages is carried out. In general, the set of quality criteria and indicators is excessive in number, which does not meet the quality criteria defined by the standards for quality management systems, it contains mainly indicators of traditional industry reporting. At the same time, the world's evidence-based technologies of dental practice contain clinical indicators that reflect the use of interventions that have a proven impact on the quality of dental care expected by the patient, and which ensure efficient use of resources.

Conclusion. The introduction of evidence-based technologies in dental practice is appropriate to improve approaches to the development of quality criteria and indicators, monitoring of clinical processes and compliance audits should be used, expert assessment should be carried out in case of defects.

Keywords: evidence-based technologies, dental practice, patients, dental institutions, standards, monitoring and quality assessment.

ORCID and contributionship:
Anatolii G. Krut : 0000-0001-6503-3952[A,B,C,D,E,F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Anatolii G. Krut
Shupik National Healthcare University of Ukraine,
Department of Health Care Management and Public Administration
9, Dorohozhytska Str., Kyiv 04112, Ukraine
tel: 044 205 49 90, 044 205 49 93, e-mail: akrut@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

СТОМАТОЛОГІЯ

DOI: 10.26693/jmbs06.05.294
УДК 617.513-089.5-089.11-036-037
Мокрик О. Я.[1], Путько З. П.[2], Гичка А. М.[1,2], Захарків А. М.[2]

ОПТИМІЗАЦІЯ МІСЦЕВОГО ЗНЕБОЛЮВАННЯ ПІД ЧАС ПРОВЕДЕННЯ ОПЕРАЦІЇ РАДИКАЛЬНОЇ ГАЙМОРОТОМІЇ У СТОМАТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

[1] Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна
[2] КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», Україна

Мета дослідження: Дати клінічну оцінку ефективності ендоназальної блокади носопіднебінного нерва різними способами під час проведення операції радикальної гайморотомії у стоматологічних хворих.

Матеріали та методи. Клінічні спостереження проведено у 50 хворих, в яких діагностовано хронічний одонтогенний гайморит. Операцію радикальну гайморотомію проводили під місцевим потенційованим знеболюванням. Усім хворим проводили на верхній щелепі провідникові анестезії за класичними методиками. Пацієнтів, в залежності від застосованих їм способів ендоназальної блокади носопіднебінного нерва, було поділено на дві клінічні групи: основну (24 особи) та групу порівняння (26 осіб). Хворим основної групи здійснювали ендоназальну блокаду носопіднебінного нерва у місці його відгалуження від крилопіднебінного вузла. У пацієнтів групи порівняння блокаду вказаного нерва проводили перед його входом у різцевий канал. Оцінювали ефективність анестезій за клінічними та вегетативними проявами больового стресу.

Результати. Під час видалення поліпів та патологічних грануляцій зі слизової оболонки максилярного синуса у хворих основної групи не було больових відчуттів, не спостерігались емоційно-рухові та вегетативні прояви больового стресу, що підтверджувало ефективність застосованого ендоназального способу знечулення носопіднебінного нерва. У хворих групи порівняння під час проведення аналогічних хірургічних маніпуляцій повного ефекту місцевого знеболення вдалось досягти у 50,0 % випадків (χ^2 – 8,065, p = 0,005). Це були пацієнти, які мали гіпопневматизовані або помірно пневматизовані типи верхньощелепних пазух. У решти хворих під час операції виникали емоційно-рухові та вегетативні прояви больового стресу під час видалення патологічно зміненої слизової оболонки, розташованої на медіальній стінці верхньощелепного синуса.

Висновки. При застосуванні стоматологічним хворим ендоназальної блокади носопіднебінного нерва у місці його відгалуження від крило – піднебінного ганглія під час проведення операції радикальної гайморотомії досягається у всіх клінічних випадках повне знечулення слизової оболонки, верхньощелепної пазухи, не залежно від ступеня її пневматизації. Анестезія носопіднебінного нерва у нижньому носовому ході дає можливість безболісно провести хірургічне втручання лише у хворих із гіпопневматизованими верхньощелепними пазухами й у більшості пацієнтів із помірною їх пневматизацією.

Ключові слова: хронічний гайморит, гайморотомія, максилярний синус, носопіднебінний нерв, ендоназальна анестезія, больовий стрес.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконане в рамках НДР кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Удосконалення та впровадження методів реконструктивно-відновлювальних операцій та регенеративних технологій у щелепно-лицевій ділянці» № державної реєстрації 0120U002134.

Вступ. Під час проведення хірургічних стоматологічних втручань у хворих можуть з'являтись стресорні реакції [1-3]. Серед факторів, що визначають їх розвиток, виділяють психоемоційне напруження (страх, тривога, фобії), біль, патологічні рефлекси та інші чинники [4-8]. При якісному анестезіологічному забезпеченні досягається антистресорний захист хірургічних хворих. Для знечулення операцій на зубоальвеолярному комплексі найчастіше застосовуються провідникові анестезії периферійних гілок трійчастого нерва за

стандартними методиками [1, 2, 6, 9, 10]. Хірургічні втручання на верхньощелепному синусі при лікуванні хронічних одонтогенних гайморитів проводяться як під загальним знеболенням [11-13] так і під місцевою потенційованою анестезією [14, 15]. Необхідний анальгетичний ефект досягається при поєднанні премедикації (аналгоседації) й місцевого знечулення підочноямкового й великого піднебінного нервів, верхніх задніх альвеолярних гілок верхньощелепного нерва. Крім того, під час проведення хірургічних маніпуляцій необхідно також блокувати носопіднебінний нерв для повного знечулення ділянки операційного втручання [16-19]. На думку деяких науковців [20], найоптимальнішим є блокада крилопіднебінного ганглія (ganglion pterygopalatinus) ін'єкційним способом, доступом через великий піднебінний канал. Однак при застосуванні вказаної методики провідникової анестезії цього вегетативного вузла є ризик пошкодження ін'єкційною голкою у великому піднебінному каналі судин та нервів. При надмірному введенні місцевого анестетика у крилопіднебінну ямку він може поширитись через нижню очну щілину в очницю та спричинити диплопію [21]. Оскільки цей спосіб блокади крилопіднебінного ганглія не завжди є технічно простим для виконання через анатомічну мінливість великого піднебінного каналу [22, 23], тому ми вважаємо доцільним застосування анестезії носопіднебінного нерва ендоназальними способами. Після введення ватного аплікатора, просякнутого розчином анестетика, у середній носовий хід та його просування до заднього краю середньої носової раковини, вдається досягти ділянки, де від крилопіднебінного вузла відгалужується носопіднебінний нерв. Тому цей спосіб ендоназальної блокади, на нашу думку, є найбільш безпечним, доступним для технічного виконання, позбавлений місцевих ускладнень.

Мета дослідження: Дати клінічну оцінку ефективності ендоназальної блокади носопіднебінного нерва різними способами під час проведення операції радикальної гайморотомії у стоматологічних хворих.

Матеріал та методи дослідження. У клінічні спостереження було задіяно 50 пацієнтів віком від 25 до 65 років, 34 чоловіків та 16 жінок, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні щелепно-лицевої хірургії КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня».

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.

Всім хворим окрім стандартного клінічного обстеження призначали комп'ютерну томографію (КТ) кісток середньої зони обличчя. Приносові пазухи досліджували в коронарній та аксіальній проекціях. У всіх хворих було діагностовано хронічний одонтогенний поліпозний гайморит. Для характеристики розмірів верхньощелепних пазух була використана класифікація Г.В. Кручинського, В.І. Філіпенка (1991) [24] - по взаємному розташуванню дна верхньощелепної пазухи і порожнини носа. Ступінь пневматизації верхньощелепної пазухи оцінюється наступним чином: гіперпневматизованими вважалися пазухи, якщо їх дно розташоване нижче дна порожнини носа; гіпопневматизованими - якщо їх дно знаходилося вище дна порожнини носа; у пазух із помірним ступенем пневматизації дно розташовувалося на одному рівні з дном порожнини носа. Визначення положення дна верхньощелепної пазухи на КТ встановлювалося за фронтальними зрізами. Найбільш низьке положення дна верхньощелепної пазухи щодо дна порожнини носа є на рівні 6-го, 7-го зубощелепних сегментів [25].

Перед початком хірургічних втручань хворим робили премедикацію: внутрішньом'язово вводили 2 % розчин промедолу (тримеперідіну) - 1 мл, 0,5 % розчину сибазону (diazepam) – 2,0 мл, 1% розчину димедролу (дифенгідраміну гідрохлорид) - 1,0 мл, 0,1 % розчин атропіну - 1,0 мл. Операцію радикальну гайморотомію проводили за відомою методикою Неймана–Заславського під місцевим знеболюванням. Для місцевих провідникових анестезій (інфраорбітальної, палатинальної, туберальної) застосовували «Ultracain® D-S forte», який містить артикаїна гідрохлорид та епінефрин у розведенні 1: 100000. Пацієнтів, в залежності від проведеної їм методики ендоназальної блокади носопіднебінного нерва, було поділено на дві клінічні групи: основну та групу порівняння. Хворим основної групи (24 особи) здійснювали блокаду носопіднебінного нерва шляхом аплікаційної анестезії слизової оболонки порожнини носа у середньому носовому ході, біля заднього краю середньої носової раковини, де цей нерв відгалужується від крилопіднебінного вузла (**рисунок**) [26]. Для цього носовий зонд із стерильним ватним тампоном, змоченим 10 % розчином лідокаїну з адреналіном 1:100 000, вводили у присінок порожнини носа й під кутом 25°-30° до твердого піднебіння просували у середньому носовому ході на глибину 4,5–5,0 см. Вибір нами таких технічних параметрів базується

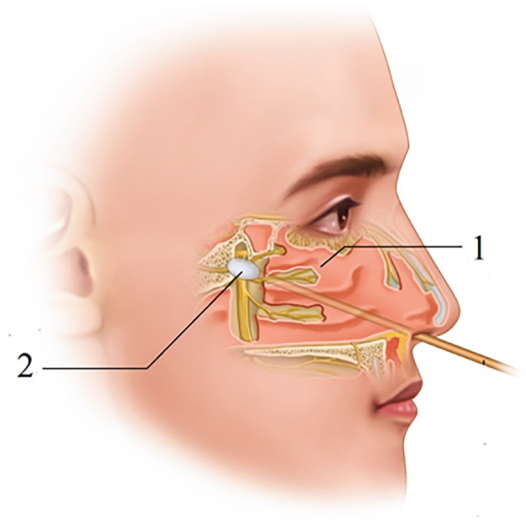


Рисунок. Внутрішньоносова методика знечулення носопіднебінного нерва в місці його відгалуження від крилопіднебінного вузла – біля нижньозаднього краю середньої носової раковини [26]:

1 – середня носова раковина, 2 – аплікаційна анестезія слизової оболонки порожнини носа

на даних краніометричних досліджень, отриманих авторами [27].

У 26 пацієнтів групи порівняння проводили стандартну внутрішньоносову блокаду носопіднебінного нерва шляхом аплікаційної анестезії 10 % розчином лідокаїну з адреналіном слизової оболонки біля основи перегородки носа, в ділянці воронкоподібного втягнення, де цей нерв входить у різцевий канал [28]. Визначали больову чутливість «pin prick» тестом – вколом голки в анатомічні ділянки, де очікувалось їх знечулення, - слизову оболонку порожнини рота (ясна, верхню губу, щоку), носової порожнини й верхньощелепної пазухи. Результати оцінювали за 3х бальною шкалою суб'єктивної оцінки хворими: 0 балів - відсутність чутливості, 1 бал - чутливість знижена, 2 бала - повністю збережена больова чутливість [29]. Під час проведення хірургічних втручань оцінювали емоційно–рухові стресові прояви больових реакцій у хворих за шкалою Sounds, Eyes and Motor (SEM) - Звуки, Очі, Рухи [30]. Вона розділена на дві категорії - комфорт (відсутність больової експресії) і дискомфорт (наявність больової експресії). Реакція дискомфорту поділяється на три субшкали: емоційно–рухові прояви легкого болю, емоційно–рухові прояви помірного болю і емоційно–рухові прояви сильного болю (**табл. 1**). Оцінка больової експресії здійснюється в балах: комфорт (максимально 3 бала) – кожний показник оцінюється в 1 бал; легкий дискомфорт (максимально 6 балів) – кожний показник оцінюється в 2 бали; помірний дискомфорт (максимально 9 балів) – кожний показник оцінюється в 3 бала; сильний дискомфорт (максимально 12 балів) – кожний показник оцінюється в 4 бала.

Вегетативну реакцію серцево-судинної системи при больовому впливі оцінювали за індексом перфузії (PI) та частотою пульсу. Для їх реєстрації використовували портативний пульсоксиметр HC50D (Гонконг). Пристрій сертифікований на Україні (висновок державної санітарно – епідеміологічної експертизи №12.2-18-3/0168, від 28.04.2020. Обліковий №UA.TR.076.D.042303-20 від 23.04.2020 р). За норму вважається показник PI, який знаходиться в межах 5–6 %, при звуженні просвіту периферійних судин під впливом больового чинника його показники знижуються [31].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням t–критерію Стьюдента методів варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми «Statistica 8». Для оцінки значимості відмінностей результатів, отриманих в клінічних групах, визначали коефіцієнт Пірсона χ^2.

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті рентгенологічного обстеження кісток

Таблиця 1 – Шкала оцінки комфорту / дискомфорту – прояв через звуки, очима, рухами (Sound, Eyes, Motor Scale)

Параметри спостереження	Комфорт	Дискомфорт		
		Легкий дискомфорт	Помірний дискомфорт	Сильний дискомфорт
Звуки	Немає скарг на біль	Неспецифічні звуки, можлива больова індикація	Конкретні скарги на появу болю, звуки -"Ой", підвищений голос	Скарги, що вказують на сильний біль, крик
Очі	В очах відсутні ознаки, що вказували б на дискомфорт	Очі розширені, на обличчі прояви тривоги	Вологі очі, повіки тремтять	Плач, сльози на очах
Рухи	Руки розслаблені; немає помітної напруги тіла	Руки напружені, підвищений м'язовий тонус тіла	Спонтанний рух руками або тіла, гримаси, посмикування м'язів обличчя	Відштовхуючі рухи руками, відводить голову

середньої зони обличчя за допомогою КТ у 19 хворих виявлено гіперпневматизовані типи пазух, у 18 осіб - помірно пневматизовані пазухи, у решти - гіпопневматизовані (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Типи пневматизації верхньощелепних пазух у хворих груп клінічного спостереження

Ступінь пневматизації верхньощелепних пазух за Г. В. Кручинским та співавт.	Клінічні групи	
	Основна група (кількість хворих)	Група порівняння (кількість хворих)
Гіперпневматизовані пазухи	10	9
Помірно пневматизовані пазухи	8	10
Гіпопневматизовані пазухи	6	7
Разом	24	26

Під час проведення операції радикальної гайморотомії, на тлі блокад периферійних гілок верхньощелепного нерва (підочноямкового, великого піднебінного, носопіднебінного нервів, верхніх задніх альвеолярних гілок), усі хворі основної групи не мали больових відчуттів коли в них проводилось видалення поліпів, патологічно зміненої тканини (патологічних грануляцій) слизової оболонки верхньощелепного синуса. За допомогою «pin prick» – тесту встановлено повну втрату больової чутливості (0 балів) всієї слизової оболонки гайморової пазухи, що підтверджувало ефективність застосованих методів місцевого знечулення. Лише у 3 хворих цієї клінічної групи на етапі формування та мобілізації зі щічного боку слизово-окістного клаптя для пластичного закриття ороантральних з'єднань, що утворились після видалення "причинних" третіх верхніх молярів, з'явилися легкі емоційно – рухові (4,5±0,5 бала) та вегетативні (PI – 3,8±1,2 %) прояви больового стресу. За допомогою «pin prick» –тесту виявлено помірну больову чутливість (2 бали) слизової оболонки у дистальній (щічній) частині слизово-окістного клаптя, що пов'язано із можливою участю у чутливій іннервації цієї анатомічної ділянки щічного нерва [32]. Після проведення додаткової інфільтраційної анестезії відбулась повна втрата больової чутливості операційного поля.

У хворих групи порівняння під час видалення патологічно зміненої слизової оболонки гайморової пазухи частіше ніж у хворих основної групи (у 13 випадках) з'являвся біль, що було пов'язано із недостатньою ефективністю місцевого знечулення ділянки операційного втручання. Зокрема, у 4 – х пацієнтів, які мали помірно пневматизовані верхньощелепні пазухи (χ^2 – 4,114, p = 0,043) та у всіх хворих цієї клінічної групи із гіперпневматизованими верхньощелепними пазухами (χ^2 – 9,975, p = 0,002) виникали больові відчуття (2,7±0,4 бала) під час видалення поліпів та патологічних грануляцій із медіальної (носової) стінки верхньощелепного синуса (**табл. 3**).

Особливо "чутливою" виявилась верхня частина цієї стінки, розташована на рівні середнього носового ходу. Це свідчило про неефективність у таких випадках класичної внутрішньоносової

Таблиця 3 – Клінічна ефективність внутрішньоносових методик анестезії носопіднебінного нерва під час операцій радикальної гайморотомії

Операція радикальної гайморотомії на верхньощелепних пазухах різного ступеня пневматизації	Група порівняння (анестезія носопіднебінного нерва біля різцевого каналу) n = 26		Основна група (анестезія носопіднебінного нерва біля крилопіднебінного вузла) n = 24		Критерій Пірсона χ^2 (p)
	повна анестезія операційної ділянки	неповна анестезія операційної ділянки	повна анестезія операційної ділянки	неповна анестезія операційної ділянки	
Радикальна гайморотомія гіперпневматизованих верхньощелепних пазух	Відсутність випадків	9 випадків	7 випадків	3 випадки	9,975 (p = 0,002)
Радикальна гайморотомія помірно пневматизованих верхньощелепних пазух	6 випадків	4 випадки	8 випадків	Відсутність випадків	4,114 (p = 0,043)
Радикальна гайморотомія гіпопневматизованих верхньощелепних пазух	7 випадків	Відсутність випадків	6 випадків	Відсутність випадків	NaN (p = 1,0)
Разом n - випадків (%)	13 випадків (50 %)	13 випадків (50 %)	21 випадок (87,5 %)	3 випадки (12,5 %)	χ^2 – 8,065 (p = 0,005)

методики різцевої анестезії. Крім того, у двох випадках ми спостерігали не достатнє місцеве знеболення у ділянці кісткового дефекту лунки третього моляра під час її пластичного закриття слизово-окістним клаптем. У цих хворих на тлі больових відчуттів з'являвся емоційний дискомфорт (5,0±0,5 бала), відбувалось зниження показників індекса перфузії (PI - 3,8±1,2 %). Міжгрупові відмінності в ефективності анестезіологічного забезпечення операцій, проведених у верхньощелепних синусах були статистично значущими - χ^2 – 8,065, p = 0,005.

Клінічна ефективність блокади носопіднебінного нерва у середньому носовому ході підтверджується також даними інших авторів, які, застосовували цю методику місцевої анестезії під час діагностичних та лікувальних процедур - ендоскопії придаткових пазух носа, тампонаді носової порожнини [33, 34]. Водночас при блокаді крилопіднебінного вузла корегується його парасимпатична функція, купірується не тільки сенсорний, але й вегетативний компонент больового синдрому при мігрені, невралгії трійчастого нерва, прозопалгії [35-38], знижується частота та інтенсивність болю у ранньому післяопераційному періоді [39, 40]. Оскільки його післясинаптичні волокна іннервують залози слизової оболонки носової порожнини та приносових пазух, беруть участь в регуляції тонусу судин щелепно-лицевої ділянки, тому вплив інтраопераційної блокади цього вегетативного вузла на місцеву запальну реакцію в ушкоджених тканинах є очевидним.

Висновки. При застосуванні стоматологічним хворим ендоназальної блокади носопіднебінного нерва у місці його відгалуження від крило - піднебінного ганглія під час проведення операції радикальної гайморотомії досягається у всіх клінічних випадках повне знечулення слизової оболонки, верхньощелепної пазухи, не залежно від ступеня її пневматизації. Анестезія носопіднебінного нерва у нижньому носовому ході дає можливість безболісно провести хірургічне втручання лише у хворих із гіпопневматизованими верхньощелепними пазухами й у більшості пацієнтів із помірною їх пневматизацією.

Перспективи подальших досліджень. Використання методики ендоназальної блокади носопіднебінного нерва біля крилопіднебінного ганглія (у середньому носовому ході) може бути ефективною під час анестезіологічного забезпечення операції цистектомії одонтогенних кіст великих розмірів, які вросли у верхньощелепну пазуху чи нижній носовий хід. Це потребує подальших клінічних досліджень.

References

1. Gadve VR, Shenoi R, Vats V, Shrivastava A. Evaluation of anxiety, pain, and hemodynamic changes during surgical removal of lower third molar under local anesthesia. *Ann Maxillofac Surg*. 2018;8:247-53. PMID: 30693240. PMCID: PMC6327800. doi: 10.4103/ams.ams_216_18
2. Sharma A, Pant R, Priyadarshi S, Agarwal N, Tripathi S, Chaudhary M. Cardiovascular changes due to dental anxiety during local anesthesia injection for extraction. *J Maxillofac Oral Surg*. 2019;18(1):80-7. PMID: 30728697. PMCID: PMC6328816. doi: 10.1007/s12663-018-1085-4
3. Tarazona-Álvarez P, Pellicer-Chover H, Tarazona-Álvarez B, Peñarrocha-Oltra D, Peñarrocha-Diago M. Hemodynamic variations and anxiety during the surgical extraction of impacted lower third molars. *J Clin Exp Dent.* 2019;11(1):27-32. PMID: 30697391. PMCID: PMC6343986. doi: 10.4317/jced.55294
4. Pani SC, Al Garni B, Al Zain LM, Al Qahtani NS. Assessment of the impact of stress and anxiety on pain perception in patients undergoing surgery for placement of their first dental implant. *Oral Health Dent Manag*. 2014;13(2):464-8.
5. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Sanchez-Siles M. Assessment of general pre and postoperative anxiety in patients undergoing tooth extraction: A prospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014;52:18-23. PMID: 23357053. doi: 10.1016/j.bjoms.2013.01.004
6. Araújo RZ, Pintor Junior AAC, Sigua-Rodriguez EA, Olate S, Alves LCF, de Castro WH. Pain control in third molar surgery. *Int J Odontostomat*. 2016;10(3):385-391. doi: 10.4067/S0718-381X2016000300003
7. Eroglu CN, Ataoğlu H, Küçük K. Factors affecting anxiety-fear of surgical procedures in dentistry. *Niger J Clin Pract*. 2017;20:409-14.
8. Mufti N, Mufti S, Mufti K. Stress and Anxiety in Patients undergoing Dental Extraction. *Int J Oral Care Res*. 2017;5(1):75-7. doi: 10.5005/jp-journals-10051-0087
9. Kanakaraj M, Shanmugasundaram N, Chandramohan M, Kannan R, Mahendra Peruma S, Nagendran J. Regional anesthesia in faciomaxillary and oral surgery. *J Pharm Bioallied Sci*. 2012 Aug; 4(Suppl 2):264 -9. PMID: 23066267. PMCID: PMC3467933. doi: 10.4103/0975-7406.100247
10. Vargas BA, Astorga P, Rioseco T. Anatomy applied to block anesthesia for maxillofacial surgery. Dental anatomy, Bağdagül Helvacioğlu Kivanç, IntechOpen; 2017. doi: 10.5772/intechopen.69545
11. Velasco I, Vahdani S, Nuñez N, Ramos H. Large recurrent radicular cyst in maxillary sinus: A case report. *Int J Odontostomat*. 2017;11(1):101-5. doi: 10.4067/S0718-381X2017000100016

12. Chybicki D, Lipczyńska-Lewandowska M, Ratajek-Gruda M, Janas-Naze A. Massive radicular cyst in the maxillary sinus as a result of deciduous molar tooth pulp necrosis. *Case Rep Dent*. 2020 Aug 4;2020:8837706. PMID: 32832165. PMCID: PMC7424378. doi: 10.1155/2020/8837706
13. Nilesh K, Dadhich A. Unusually large radicular cyst presenting in the maxillary sinus. *BMJ Case Rep*. 2020;13:e236582. PMID: 32907869. doi: 10.1136/bcr-2020-236582
14. Shamil E, Rouhani M J, Basetti S, Bast F, Hopkins C, Surda P. Role of local anaesthetic nerve block in endoscopic sinus surgery: A systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2018 Oct;43(5):1201-8. PMID: 29706016. doi: 10.1111/coa.13128
15. Cavarra F, Tricarico G, Tepedino M, Alhadethi H, Brucoli M, Boffano P, Rocchetti V. Voluminous maxillary radicular cysts removal under local anesthesia. *Minerva Stomatologica*. 2019 Aug; 68(4):213-6. PMID: 31357853. doi: 10.23736/S0026-4970.19.04239-0
16. Decker J R, Dutton J M. Local anesthesia for nasal and sinus surgery. *Ear Nose Throat J*. 2013 Mar; 92(3):107-8. PMID: 23532646. doi: 10.1177/014556131309200308
17. Shamil E, Casselden E, Bast F, Whiteley W, Hopkins Cl, Surda P. Role of local anaesthetic nerve block in patients undergoing endonasal surgery - our experience of 48 patients. *Rhinology Online*. 2018 Aug; 1:90-3. doi: 10.4193/RHINOL/18.033
18. Scott GM, Diamond Ch, Micomonaco DC. Assessment of a lateral nasal wall block technique for endoscopic sinus surgery under local anesthesia. *Am J Rhinol Allergy*. 2018 Jul;32(4):318-322. PMID: 29683003. doi: 10.1177/1945892418770263
19. Hu YK, Yang Ch, Xu GZh, Xie QY. Digital design of functional surgery for odontogenic cyst intruding into maxillary sinus. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018;84(2):212-9. PMID: 28479048. doi: 10.1016/j.bjorl.2017.02.003
20. Ying Kai Hu, Chi Yang, Guang Zhou Xu, Qian Yang Xie. Digital design of functional surgery for odontogenic cyst intruding into maxillary sinus. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018 March-April; 84(2):212-9. PMID: 28479048. doi: 10.1016/j.bjorl.2017.02.003
21. Pragasm M, Managutti A. Diplopia with local anesthesia. *Natl J Maxillofac Surg.* 2011 Jan-Jun; 2(1):82-85. PMID: 22442617. PMCID: PMC3304222. doi: 10.4103/0975-5950.85861
22. Bahşi İ, Orhan M, Kervancıoğlu P, Yalçın ED. Morphometric evaluation and clinical implications of the greater palatine foramen, greater palatine canal and pterygopalatine fossa on CBCT images and review of literature. *Surg Radiol Anat*. 2019 Jan; 41(5):551-567. PMID: 30617510. doi: 10.1007/s00276-019-02179-x
23. Onurcem D, Varun K, Emel Tuğba A-D, Melek Didem T, Tolga Fikret T. Radio-Morphometric Evaluation of Greater Palatine Canal and Pterygopalatine Fossa Component: Maxillary Anesthetic Implications. *J Craniofac Surg.* 2019 May/June; 30(3):863-7. PMID: 30817530. doi: 10.1097/SCS.0000000000005260
24. Kruchinskiy GV, Filippenko VI. *Odontogennyy verkhnechelyustnoy sinusit* [Odontogenic maxillary sinusitis]. M: Vysshaya shkola; 1991. 167 s. [Russian]
25. Gayvoronskiy IV, Gayvoronskaya MG, Gudz AA, Semenova AA, Ponomarev AA. Topografo-anatomicheskie vzaimootnosheniya verkhnechelyustnykh pazukh s zubochelyustnymi segmentami verkhney chelyusti [Topographic-anatomical relationships of the maxillary sinuses with dental segments of the upper jaw]. *Vestnik rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2016;2(54):146-150. [Russian]
26. Malinowski MN, Bremer NJ. Sphenopalatine Ganglion Block. Chapt 63. In: *Deer's Treatment of Pain.* Eds by Deer T, Pope J, Lamer T, Provenzano D. Switzerland: Springer Cham; 2019. p. 531-5. doi: 10.1007/978-3-030-12281-2_64
27. Sir E, Eksert S. Morphological Description and Clinical Implication of Sphenopalatine Foramen for Accurate Transnasal Sphenopalatine Ganglion Block: An Anatomical Study. *Medeni Med J*. 2019;34(3):239-243. PMID: 32821444. PMCID: PMC7433738. doi: 10.31923/pooltext-preprint-0605-8467-0028
28. Shedyakova NV, Petrikas A.ZH, Chestnyh EV. Analgesic preparation of the oral cavity to injection. *Inst Stomat*. 2017;4:76-7.
29. Miller H Smith, Kevin E Lung. Nerve Injuries after Dental Injection: A Review of the Literature. *J Can Dent Assoc*. 2006;72(6):559-64.
30. Wright GZ, Weinberger SJ, Marti R, Plotzke O. The effectiveness of infiltration anesthesia in the mandibular primary molar region. *Pediatr Dent*. 1991;13:278-83.
31. Raouf Mohameda SA, Mohameda NN, Rashwanb D. Pulse co-oximetry perfusion index as a tool for acute postoperative pain assessment and its correlation to visual analogue pain score. *Res Opin Anesth Intens Care*. 2015 Jan;2(3):62-7. doi: 10.4103/2356-9115.172783
32. Takezawa K, Ghabriel M, Townsend G. The course and distribution of the buccal nerve: clinical relevance in dentistry. *Austral Dent J*. 2018 Mar; 63(1):66-71. PMID: 28646596. doi: 10.1111/adj.12543
33. Balasubramanian T. Local Anaesthesia of Nose and Nasal cavity- A Review. *Glob J Oto.* 2017;4(4):555643. doi: 10.19080/GJO.2017.04.555643

34. Shamil E, Rouhani MJ, Basetti S, Bast F, Hopkins C, Surda P. Role of local anaesthetic nerve block in endoscopic sinus surgery: A systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2018 Oct;43(5):1201-1208. PMID: 29706016. doi: 10.1111/coa.13128
35. Piagkou M, Demesticha T, Troupis T, Vlasis K, Skandalakis P, et al. The pterygopalatine ganglion and its role in various pain syndromes: from anatomy to clinical practice. *Pain Pract*. 2012;12(5):399-412. PMID: 21956040. doi: 10.1111/j.1533-2500.2011.00507.x
36. Candido KD, Massey ST, Sauer R, Darabad RR, Knezevic NN. A Novel Revision to the Classical Transnasal Topical Sphenopalatine Ganglion Block for the Treatment of Headache and Facial Pain. *Pain Physician*. 2013 Nov/Dec; 16:E769-E778. doi: 10.36076/ppj.2013/16/E769
37. Iwanaga J, Wilson Ch, Simonds E, Vetter M. Clinical Anatomy of Blockade of the Pterygopalatine Ganglion: Literature Review and Pictorial Tour Using Cadaveric Images. *Kurume Med J.* 2018 Jun;65(1):1-5. PMID: 30158355. doi: 10.2739/kurumemedj.MS651001
38. Cady R, Saper J, Dexter K, Manley HR. A double-blind, placebo-controlled study of repetitive transnasal sphenopalatine ganglion blockade with tx360® as acute treatment for chronic migraine. *Headache.* 2015;55(1):101-16. PMID: 25338927. PMCID: PMC4320756. doi: 10.1111/head.12458
39. Shchuko AG, Yureva TN, Oleshchenko IG. Rol krylonyobnoy blokady v programme ranney reabilitatsii detey posle khirurgii vrozhdyonnoy katarakty [The role of the poultry blockade in the program of early rehabilitation of children after the surgery of congenital cataracts]. *Oftalmologicheskie vedomosti*. 2017;10(4):18-23. [Russian]. doi: 10.17816/OV10418-23
40. Borodulnn VG. Nash opyt blokady verkhnechelyustnogo nerva i krylonebnogo uzla nebnym dostupom [Our experience of the blockade of the maxillary nerve and the cunning node with palatinal access]. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2014;68(1):12-15. [Russian]

УДК 617.513-089.5-089.11-036-037

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕСТНОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОПЕРАЦИИ РАДИКАЛЬНОЙ ГАЙМОРОТОМИИ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Мокрык О. Я., Путько З. П., Гычка А. М., Захаркив А. М.

Резюме. *Цель исследования:* Дать клиническую оценку эффективности эндоназальной блокады носонебного нерва различными способами во время проведения операции радикальной гайморотомии у стоматологических больных.

Материалы и методы. Клинические наблюдения проведены у 50 больных, у которых диагностирован хронический одонтогенный гайморит. Радикальную гайморотомию выполняли под местным потенцированным обезболиванием. Всем больным на верхней челюсти выполнена проводниковая анестезия по классическим методикам. Пациенты, в зависимости от применяемых им методик эндоназальной блокады носонебного нерва, были разделены на две клинические группы: основную (24 человека) и группу сравнения (26 человек). Больным основной группы осуществляли эндоназальных блокаду носонебного нерва в месте отхождения его от крылонебного узла. У пациентов группы сравнения блокаду указанного нерва проводили перед его входом в резцовый канал. Оценивали эффективность анестезии по клиническим и вегетативными проявлениям болевого стресса.

Результаты. При удалении полипов и патологических грануляций на слизистой оболочке максиллярного синуса у больных основной группы не возникали болевые ощущения, отсутствовали эмоционально-двигательные и вегетативные проявления болевого стресса, что подтверждало эффективность примененного эндоназального способа обезболивания носонебного нерва. В группе сравнения при проведении аналогичных хирургических манипуляций полного эффекта местного обезболивания удалось достичь в 50,0% случаев (χ^2 - 8,065, p = 0,005), у пациентов с гипопневматизированными или умеренно пневматизированными типами верхнечелюстных пазух. У остальных больных во время операции возникали эмоционально-двигательные и вегетативные проявления болевого стресса во время удаления патологически измененной слизистой оболочки, расположенной на медиальной стенке верхнечелюстного синуса.

Выводы. При применении стоматологическим больным эндоназальной блокады носонебного нерва около крылонебного ганглия при проведении операции радикальной гайморотомии достигается во всех клинических случаях полное обезболивание слизистой оболочки, выстилающей верхнечелюстную пазуху, независимо от степени ее пневматизации. Анестезия носонебного нерва в нижнем носовом ходе дает возможность безболезненно провести хирургическое вмешательство у всех больных с гипопневматизированным типом верхнечелюстной пазухи, и у большинства пациентов с умеренной её пневматизацией.

Ключевые слова: хронический гайморит, гайморотомия, максиллярный синус, носонебный нерв, эндоназальная анестезия, болевой стресс.

UDC 617.513-089.5-089.11-036-037

Optimization of Local Anesthesia during Radical Maxillary Sinusotomy in Dental Patients

Mokryk O. Ya., Put'ko Z. P., Hychka A. M., Zaharkiv A. M.

Abstract. *The purpose of the study* was to give a clinical evaluation of the effectiveness of endonasal blockade of the nasopalatine nerve in different ways during radical maxillary sinusotomy in dental patients.

Materials and methods. Clinical observations were performed in 50 patients diagnosed with chronic odontogenic maxillary sinusitis.

Radical maxillary sinusotomy was performed under local potentiated anesthesia. All patients underwent anesthesia on the maxilla according to classical methods. Patients, depending on the methods of endonasal blockade of the nasopalatine nerve, were divided into two clinical groups: the main (24 people) and the comparison group (26 people).

Patients of the main group underwent endonasal blockade of the nasopalatine nerve at the site of its branch from the pterygopalatine ganglion. In patients of the comparison group, the blockade of this nerve was performed before its entry into the incisal canal. The effectiveness of anesthesia was evaluated for clinical and autonomic manifestations of pain stress.

Results and discussion. During the removal of polyps and pathological granulations from the mucous membrane of the maxillary sinus in patients of the main group there was no pain, no emotional-motor and autonomic manifestations of pain stress, which confirmed the effectiveness of the endonasal method of anesthesia of the nasopalatine nerve. In patients of the comparison group during similar surgical manipulations the full effect of local anesthesia was achieved in 50.0% of cases (χ^2 – 8.065, p = 0.005).

These were patients who had hypopneumatized or moderately pneumatized types of maxillary sinuses. The rest of the patients during the operation had emotional – motor and autonomic manifestations of pain stress during the removal of pathologically altered mucous membrane located on the medial wall of the maxillary sinus.

Conclusion. Complete anesthesia of the mucous membrane, maxillary sinus, regardless of the degree of its pneumatization is achieved during the usage of endonasal blockade of the nasopalatine nerve at the site of its branch from the pterygopalatine ganglion during radical maxillary sinusotomy in dental patients.

Anesthesia of the nasopalatine nerve in the lower nasal passage, before its entry into the incisal canal, allows painless surgery only in patients with hypopneumatized maxillary sinuses and in most patients with moderate pneumatization.

Keywords: chronic maxillary sinusitis, maxillary sinusotomy, maxillary sinus, nasopalatine nerve, endonasal anesthesia, pain stress.

ORCID and contributionship:

Oleg. Ya. Mokryk : 0000-0002-4237-3812 [A, C, D, F]
Zoryana P. Put'ko : 0000-0002-4651-0001 [B, F]
Andrii M. Hychka : 0000-0003-3916-3264 [A, B]
Andrii M. Zaharkiv : 0000-0003-3408-2668 [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

Oleg. Ya. Mokryk

Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery,
Dental Clinic of LNMU
69v, Pekarska str., Lviv 79000, Ukraine
tel: +380677698176, e-mail: mokrikol@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/jmbs06.05.302
УДК 616.314-089.23-77-001.7
Помпій О. О., Керімова Т. М., Помпій Е. С.

КЛІНІЧНА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОТЕЗУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ДЕФЕКТАМИ ЗУБНИХ РЯДІВ РІЗНИМИ КОНСТРУКЦІЯМИ МОСТОПОДІБНИХ ПРОТЕЗІВ

Луганський державний медичний університет, Рубіжне, Україна

В статті представлені результати дослідження клінічної ефективності ортопедичної реабілітації пацієнтів з дефектами зубних рядів різними конструкціями мостоподібних протезів з опорою на імплантати. У роботі описані та проаналізовані ускладнення, що виникали протягом експлуатації мостоподібних протезів і визначена оптимальна конструкція з найбільш передбачуваним прогнозом.

Метою дослідження стала оцінка результатів протезування пацієнтів з дефектами зубних рядів різними конструкціями мостоподібних протезів з опорою на імплантати у різні терміни.

Матеріал та методи. Для клінічного дослідження були відібрані 90 пацієнтів з кінцевими дефектами зубних рядів, яких розподілили на три групи, по 30 осіб у кожній. Особам I групи виготовили мостоподібні протези з кобальто-хромового сплаву, облицьованого полевошпатною керамікою, пацієнтам II групи – конструкції на основі діоксиду цирконію, вкритого полевошпатною керамікою, хворим III групи – протези з діоксиду цирконію з наступним покриттям прес-керамікою. Усім пацієнтам визначали гігієнічний індекс OHI-S порожнини рота та комплексний пародонтальний індекс за Леусом, відповідність виготовлених мостоподібних конструкцій клінічним вимогам та найбільш поширені ускладнення, що виникали протягом використання цих незнімних протезів.

Результати. Найбільш ефективними виявились конструкції пацієнтів II групи, в яких через 3 роки користування 96,7% протезів не мали будь-яких порушень. Кількість мостоподібних конструкцій, що функціонували без ускладнень, в осіб I та III груп в аналогічний термін знаходилась на рівні 70,0% та 90,0%, відповідно. Серед ускладнень найчастіше спостерігали сколи естетичного облицювання протезів, порушення цілісності та ретенції конструкцій. Найгірші показники гігієнічного та комплексного пародонтального індексів реєстрували у пацієнтів з металокерамічними мостоподібними протезами.

Висновки. Застосування каркасів з діоксиду цирконію та облицювальної полевошпатної кераміки забезпечує найбільш надійне функціонування незнімних мостоподібних конструкцій з опорою на імплантати та мінімальну кількість ускладнень у термін спостереження 36 місяців.

Ключові слова: дефекти зубних рядів, мостоподібні конструкції, протезування, ускладнення, клінічна ефективність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри стоматології Луганського державного медичного університету «Оптимізація підходів щодо діагностики, лікування та профілактики стоматологічних захворювань», № державної реєстрації 0120U104631.

Вступ. Одними з поширених стоматологічних патологій серед дорослого населення України залишаються дефекти зубних рядів [1, 2]. Існуючі традиційні підходи щодо реабілітації пацієнтів з частковою втратою зубів характеризуються численними випадками ускладнень протягом експлуатації ортопедичних конструкцій, що пояснює необхідність пошуку нових та удосконалення класичних способів виготовлення протезів.

Для заміщення дефектів зубних рядів широко використовують мостоподібні протези (МП), що фіксуються на природних зубах пацієнтів, та незнімні конструкції з опорою на імплантати [3, 4]. Традиційні МП фізіологічно розподіляють жувальний тиск через пародонт зубів, що обмежують дефект, майже повністю відновлюють жувальну ефективність, дають змогу відтворити раціональну оклюзію, мають високу міцність, естетичність, низьку вартість, короткі терміни виготовлення та адаптації. Недоліками подібних конструкцій вважають необхідність значного препарування твердих тканин опорних зубів, можливість перевантаження їх пародонта, виникнення ускладнень у вигляді втрати ретенції протезів, сколів облицювального матеріалу та порушення цілісності конструкцій [4, 5].

Ортопедична реабілітація осіб з використанням стоматологічних імплантатів має безперечні переваги, зокрема, заміщення дефектів будь-якої локалізації, фізіологічне розподілення жувального тиску на альвеолярні відростки щелеп, можливість диференційованого підходу відносно способу фіксації протезів, відсутність потреби у препаруванні зубів. Однак ці конструкції також схильні до

порушень, аналогічні тим, що реєструють при використанні МП, зафіксованих на опорних зубах [6].

У процесі виготовлення ортопедичних конструкцій, для переносу геометричних характеристик тканин протезного ложа у зубо-технічну лабораторію застосовують високоточні А-силіконові та поліефірні відбиткові маси [7]. Втім, навіть ці сучасні матеріали схильні до деформацій, що призводить до неточного моделювання протезів, порушення крайового прилягання штучних коронок та втрати фіксації у короткі строки. З метою зменшення кількості подібних ускладнень розроблені CAD/CAM технології, використання яких передбачає отримання цифрових відбитків, моделювання конструкцій на віртуальних моделях щелеп, створення протезів шляхом фрезерування [4, 8].

Невирішеним залишається питання стосовно оптимальних матеріалів для незнімного протезування, що можуть забезпечити високу міцність і одночасно естетичність конструкцій. Поряд з металокерамічними МП, що мають каркас з кобальто-хромових сплавів та естетичне керамічне облицювання, широко застосовують каркаси з діоксиду цирконію з наступним нанесенням керамічного покриття [5]. Міцнісні та оптичні характеристики зумовлюють їх використання для відновлення дефектів, як у бічних, так і у фронтальних ділянках [4].

Вивчення ефективності реабілітації пацієнтів з частковою втратою зубів різними мостоподібними протезами, дозволить визначити оптимальну конструкцію та зменшити кількість ускладнень, що виникають у ранні та віддалені терміни експлуатації.

Мета дослідження. Оцінити результати протезування пацієнтів з дефектами зубних рядів різними конструкціями мостоподібних протезів у різні терміни.

Матеріал та методи дослідження. Для клінічного дослідження були відібрані 90 пацієнтів віком від 30 до 50 років, які звернулись по ортопедичну допомогу на клінічну базу кафедри стоматології Луганського державного медичного університету. Вказані особи мали односторонні кінцеві дефекти зубних рядів нижньої щелепи. Хворі не вказували на наявність будь-яких соматичних захворювань, не мали парафункціональних звичок та ознак патологічної стертості, демонстрували задовільний або хороший рівень гігієни порожнини рота.

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.

Після стандартного стоматологічного обстеження пацієнтам були запропоновані варіанти відновлення цілісності зубних рядів. У ході обговорення було прийняте рішення про заміщення втрачених зубів з використанням незнімних мостоподібних конструкцій з опорою на імплантати. Від кожного хворого отримали інформовану згоду на проведення стоматологічних втручань (ф. №003-6/о).

Усім хворим виконали операцію імплантації за двоетапною методикою з використанням імплантатів AnyOne, MegaGen. Через 3 місяці, після успішної остеоінтеграції імплантатів, підтвердженої даними рентгенологічних досліджень, проводили відновлення дефектів зубних рядів мостоподібними протезами.

Особам I групи, яких було 30, виготовили металокерамічні МП, що мали каркаси з кобальто-хромового сплаву Duceralloy C, Degudent, та були облицьовані полевошпатною керамічною масою Duceram Kiss, Degudent. Опорою для ортопедичних конструкцій слугували стандартні абатменти для цементної фіксації AnyOne, MegaGen. Відбитки отримували з використанням А-силіконового відбиткового матеріалу Express, 3M ESPE.

У 30 пацієнтів II групи каркаси МП виконували з матеріалу на основі діоксиду цирконію Cercon Base, Degudent, який потім пошарово покривали керамічною масою Cercon Ceram Kiss, Degudent. Ретенцію конструкцій забезпечували індивідуальні цирконієві абатменти ZrGen, MegaGen, для цементної фіксації, а цифрові відбитки отримували за допомогою внутрішньоротового 3D-сканера True Definition, 3M ESPE.

При виготовленні мостоподібних конструкцій хворим III групи застосовували такі ж абатменти та техніку цифрового отримання відбитків, як у пацієнтів II групи, каркаси також фрезерували з матеріалу Cercon Base, Degudent, але облицювання протезів проводили керамічною масою для гарячого пресування Cercon Ceram Press, Degudent.

Всіх пацієнтів обстежували наступного дня після фіксації протезів, через 6, 12, 24 та 36 місяців. Визначали гігієнічний індекс (ГІ) OHI-S порожнини рота та комплексний пародонтальний індекс (КПІ) за Леусом, відповідність виготовлених мостоподібних конструкцій клінічним вимогам. Протези, що не мали будь-яких порушень, оцінювали на «відмінно». У випадках незначних поверхневих сколів керамічного облицювання, конструкції отримували оцінки «задовільно», підлягали відповідній корекції та продовжували своє функціонування. У випадках значних сколів кераміки з оголенням каркаса протеза, порушення цілісності чи ретенції конструкції,

виставляли оцінки «незадовільно», проводили заміну протезів, а хворих виключали з дослідження.

Клінічну ефективність протезування визначали, як кількість конструкцій у пацієнтів групи, що отримали оцінки «відмінно». Отримані результати приводили у вигляді абсолютних значень та процентного співвідношення. Статистичний аналіз показників комплексного пародонтального та гігієнічного індексів виконували з використанням ліцензійного програмного забезпечення STATISTIKA 13.0. Для визначення достовірності відмінностей результатів застосовували t-критерій Стьюдента. Достовірно відмінними вважали результати з рівнем значущості $p<0.05$. Середні показники індексної оцінки наводили у вигляді M±m.

Результати дослідження. Наступного дня після фіксації МП середні показники ГІ в осіб I, II та III груп не мали достовірних відмінностей ($p>0.05$) та складали 1,05±0,05 бали, 0,95±0,11 бали та 0,98±0,07 бали, відповідно. Значення КПІ також достовірно не відрізнялися ($p>0.05$), знаходячись на рівні 0,47±0,03 бали у пацієнтів I групи, 0,44±0,04 бали у хворих II групи, 0,45±0,03 бали в осіб III групи. Пацієнти не мали жодних скарг стосовно виготовлених протезів. Усі 90 мостоподібних конструкцій (100%) оцінили на «відмінно».

Через 6 місяців середнє значення ГІ у хворих I групи дорівнювало 1,01±0,03 бали, у пацієнтів II групи – 0,95±0,03 бали, в осіб III групи – 0,96±0,06 бали. Найвищім показник КПІ був у пацієнтів I групи, складаючи, в середньому, 0,43±0,03 бали. Незначно нижчими були зафіксовані середні значення КПІ у хворих II та III груп, їх реєстрували в межах 0,41±0,03 бали та 0,39±0,02 бали, відповідно. Показники індексів у пацієнтів трьох груп відрізнялися недостовірно ($p>0.05$). Ефективність протезування в осіб I групи становила 96,7%, тобто 29 протезів оцінили на «відмінно». Крім того, в 1 конструкції (3,3% від кількості виготовлених МП у групі) визначили незначний скол керамічного покриття проміжної частини, що усунули шліфуванням. Під час огляду 30 протезів (100%) хворих II групи та 30 конструкцій (100%) осіб III групи не встановили будь-яких невідповідностей клінічним вимогам та виставили оцінки «відмінно».

Протягом огляду через 12 місяців достовірно ($p<0.05$) найбільшим показник ГІ був у хворих I групи, а саме, 1,02±0,04 бали. Меншими були ці значення у пацієнтів II та III груп, які в середньому складали 0,75±0,05 бали та 0,71±0,04 бали. При цьому між собою ці показники відрізнялися недостовірно ($p>0.05$). У той же час, КПІ визначали у межах 0,42±0,04 бали в осіб I групи, 0,41±0,03 бали в осіб II групи та 0,39±0,03 бали в осіб III групи, не спостерігаючи достовірних відмінностей ($p>0.05$). У пацієнтів I групи 27 МП (90,0%) отримали оцінки «відмінно», 1 МП (3,3%) демонстрував скол керамічного облицювання та мав оцінку «задовільно». В 1 МП (3,3%) виявили відшарування естетичного покриття з оголенням металевого каркаса, також була встановлена рухомість ще 1 МП (3,3%) у іншого хворого групи. Цим 2 конструкціям (6,6%) були присвоєні оцінки «незадовільно», їх, за згодою пацієнтів, замінили на нові, а хворих виключили з дослідження. В осіб II та III груп знову не визначили будь-яких ускладнень та всі 60 МП (100%) продовжили своє функціонування.

Через 2 роки середні значення ГІ пацієнтів різних груп достовірно ($p<0,05$) відрізнялися, їх показники визначали в межах 1,11±0,09 бали, 0,72±0,06 бали і 0,45±0,07 бали, відповідно. Найвищий показник КПІ фіксували в осіб I групи, зокрема, він склав 1,15±0,19 бали, достовірно ($p<0,05$) перевищуючи відповідні значення для пацієнтів II групи – 0,41±0,07 бали та хворих III групи – 0,25±0,05 бали. Середні значення КПІ осіб II та III груп також відрізнялися достовірно ($p<0,05$). Кількість МП, які оцінили на відмінно, у I групі становила 24 конструкції (80,0%). На поверхні 3 МП (9,9%) визначили глибокі сколи кераміки, що вимагали заміни конструкцій. У ділянці краю штучної коронки ще 1 МП (3,3%) виявили скол керамічного покриття, наявність гіперемії та набряку ясенного краю. Цей протез був негайно видалений та після відповідного лікування пацієнту виготовили новий. Клінічна ефективність реабілітації хворих II групи традиційно складала 100%, тобто всі 30 МП оцінили на «відмінно». В осіб III групи встановили 1 МП (3,3%) з незначним дефектом покривної кераміки, що потребувало незначної корекції. Інші 29 МП (96,7%) не мали відхилень.

В ході огляду через 36 місяців встановили, що найвищим середнє значення ГІ було у пацієнтів I групи, зокрема, 1,24±0,19 бали. Достовірно ($p<0,05$) нижче цей показник був у хворих II групи – 0,64±0,09 бали. Мінімальний ГІ виявили в осіб III групи, знаходячись на рівні 0,43±0,04 бали, він достовірно ($p<0,05$) відрізнявся від показників хворих I та II груп. Середні значення КПІ також достовірно ($p<0,05$) відрізнялись у пацієнтів всіх груп, їх показники реєстрували у межах 1,24±0,21 бали, 0,35±0,03 бали та 0,24±0,02 бали, відповідно.

В осіб I групи 21 МП (70,0%) функціонував без будь-яких порушень. Ще 2 МП (6,6%) мали сколи керамічного покриття, вони отримали оцінки «незадовільно» та, після узгодження з пацієнтами, підлягали заміні. Крім того, потребувала переробки ще 1 конструкція (3,3%) з порушенням ретенції на опорних абатментах. У пацієнтів II групи встановили 29 МП (96,7%), які не демонстрували ускладнень та 1 МП (3,3%) з порушенням цілісності

проміжної частини у вигляді повного перелому. Цей МП оцінили «незадовільно» та замінили. У хворих III групи виявили 27 конструкцій (90,0%), функціонуючих без відхилень, а також 2 конструкції (6,6%) зі значними сколами кераміки. До того ж, у одного з пацієнтів групи встановили перелом конструкції МП (3,3%). Вказані 3 МП (9,9%) видалили, а хворим виготовили нові та виключили з дослідження.

Таким чином, через 3 роки експлуатації найвищу клінічну ефективність на рівні 96,7% визначили у пацієнтів, МП у яких були виготовлені на каркасі з діоксиду цирконію з пошаровим облицюванням керамічною масою. Нижчою була ефективність протезування в осіб III групи, а саме, 90,0% МП з естетичним покриттям керамікою для гарячого пресування не мали відхилень. Мінімальна кількість протезів без порушень виявилась у хворих I групи, лише 70,0% конструкцій отримали оцінки «відмінно» та не потребували додаткових стоматологічних втручань.

Протягом першого року експлуатації конструкцій у пацієнтів різних груп не спостерігали достовірних відмінностей між показниками гігієнічного та пародонтального індексів. Через 24 та 36 місяців достовірно ($p<0,05$) гіршими були середні значення ГІ та КПІ у пацієнтів I групи, в яких каркаси МП були виготовлені з кобальто-хромового сплаву. Можливими причинами таких результатів слід вважати наявність металокерамічного інтерфейсу у ділянці краю опорних елементів МП, а також недостатню щільність крайового прилягання штучних коронок к стандартним металевим абатментам, що визначає утворення ретенційних пунктів та погіршення умов для дбайливого очищення приясенних ділянок мостоподібних протезів. У той же час, використання індивідуальних цирконієвих абатментів, цифрового методу отримання відбитків, а також каркасів з діоксиду цирконію дозволяє поліпшити показники ГІ та КПІ, що є критично важливим у пацієнтів, які піддалися ортопедичній реабілітації з використанням імплантатів.

Ще одним доказом переваги цифрового методу отримання відбитків, відносно традиційного, можливо вважати відсутність ускладнень у вигляді втрати фіксації конструкцій в осіб II та III груп, у той час, як у пацієнтів I групи було встановлено 2 випадки порушення ретенції протезів через 12 та 36 місяців експлуатації.

Протягом трьох років всього було виявлено 16 конструкцій (17,8% від загальної кількості виготовлених МП), які мали різноманітні ускладнення та потребували додаткових втручань. Зареєстровано всього 3 випадки незначних сколів керамічного облицювання в 3 МП (18,8% від загальної кількості ускладнень), які були усунуті шляхом корекції. Однак встановили 2 випадки втрати цілісності проміжної частини у 2 МП (12,5%), 8 МП (50,0%) з глибокими сколами керамічного облицювання та оголенням каркаса конструкції, 2 МП (12,5%) з порушенням фіксації, 1 випадок розвитку запального процесу у тканинах крайового пародонта навколо опорної коронки 1 МП (6,2%). Настільки висока поширеність випадків сколів кераміки пояснюється недостатньою міцністю з'єднання між естетичним облицюванням та матеріалами каркасів. Більшість подібних ускладнень, а саме в 6 МП, фіксували у хворих I групи, протези яких мали каркас з кобальто-хромового сплаву, тоді як тільки у 2 МП пацієнтів III групи визначили відшарування прес-кераміки від цирконієвого каркаса. Єдиним зафіксованим ускладненням в осіб II групи було порушення цілісності проміжної частини через 36 місяців експлуатації конструкцій.

Обговорення отриманих результатів. Клінічній ефективності протезування пацієнтів мостоподібними протезами з опорою на імплантати присвячена значна кількість досліджень в Україні та світі. Так, відомі результати оцінювання відповідності клінічним вимогам мостоподібних протезів, виготовлених на каркасі з діоксиду цирконію, вкритого прес-керамікою [9]. Згідно з даними авторів, у трирічний термін спостереження кількість МП, що функціонували без ускладнень, складала 98,5%, а єдиним зафіксованим ускладненням став випадок незначного сколу покривної кераміки. У той же час, аналогічний показник у нашій роботі був незначно нижчим, а саме 90,0%, що пояснюється відмінностями у фізико-механічних характеристиках застосованих для виготовлення МП матеріалів.

В іншій роботі була визначена ефективність заміщення кінцевих дефектів зубних рядів різними конструкціями МП [10]. На відміну від результатів нашого дослідження, через 36 місяців експлуатації 53 ортопедичних конструкцій з діоксиду цирконію, облицьованого полевошпатною керамікою, не було встановлено жодного випадку розвитку ускладнень, тобто 100% МП функціонували без відхилень.

Ще в одному клінічному дослідженні автори вивчали успішність заміщення часткової втрати зубів металокерамічними МП та конструкціями з цирконієвим каркасом. Відповідно до отриманих результатів протези з металевими каркасами демонстрували ефективність на рівні 94,4%, а МП з цирконієвими каркасами – 95,3% через 8 років користування. Серед ускладнень знову найбільш поширеними стали сколи керамічного облицювання в обох досліджуваних групах [11].

Мінімальна клінічна ефективність металокерамічних МП та значна кількість сколів естетичного облицювання є наслідком виникнення надмірних стресів у товщі керамічного покриття. Відомі

результати лабораторного дослідження напружено-деформованих станів, які визначають під час дії різноспрямованих навантажень на конструкції МП, виготовлених з різних матеріалів [12]. Встановлено, що найбільші напруження концентруються саме в товщі естетичного облицювання металокерамічних протезів. Разом з тим, при застосуванні цирконієвих каркасів з покриттям полевошпатною або гарячою прес-керамікою напруження були розподілені рівномірно у товщі цирконію без ділянок концентрацій.

Висновки

1. У термін 36 місяців найвищу клінічну ефективність при відновленні цілісності зубних рядів демонструють мостоподібні протези з опорою на імплантати, виготовлені з використанням каркаса з діоксиду цирконію та полевошпатної кераміки.
2. Протягом експлуатації мостоподібних конструкцій найбільш поширеними виявилися ускладнення у вигляді сколів керамічного покриття, порушення цілісності проміжної частини та втрати фіксації конструкцій.
3. Використання цифрового метода отримання відбитків забезпечує більш надійну ретенцію незнімних мостоподібних протезів з опорою на імплантати, ніж традиційний метод з використанням аналогових відбитків.

Перспективи подальших досліджень. Планується подальше дослідження клінічної ефективності протезування пацієнтів мостоподібними протезами з використанням нових конструкційних матеріалів у більш тривалі терміни спостереження.

References

1. Mirchuk BM, Maksymov YaV. Biometrychnyy analiz zubnykh ryadiv i polozhennya zubiv u patsiyentiv iz chastkovymy defektamy zubnykh ryadiv [Biometric analysis of dentitions and position of teeth in patients with partial defects of dentitions]. *Zaporizkyy medychnyy zhurnal*. 2020; 22(1): 72-78. [Ukrainian]
2. Slynko Yu. Anatomo-topografichni kharakterystyky malykh defektiv zubnykh ryadiv naselennya m. Kharkova [Anatomical and topographic characteristics of small defects of the dentition of the population of Kharkiv]. *Art of Medicine.* 2020; 1: 70-75. [Ukrainian]
3. Pruthi G, Parkash H, Bharathi PV, Jain R, Gupta A, Rai S. Comprehensive review of guidelines to practice prosthodontic and implant procedures during COVID-19 pandemic. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2020; 10(4): 768-775. PMID: 33101891. PMCID: PMC7568128. doi: 10.1016/j.jobcr.2020.10.010
4. Rauch A, Hahnel S, Günther E, Bidmon W, Schierz O. Tooth-Colored CAD/CAM Materials for Application in 3-Unit Fixed Dental Prostheses in the Molar Area: An Illustrated Clinical Comparison. *Materials (Basel).* 2020; 13(24): 5588. PMID: 33302336. PMCID: PMC7762353. doi: 10.3390/ma13245588
5. Naenni N, Michelotti G, Lee WZ, Sailer I, Hämmerle CH. Resin-Bonded Fixed Dental Prostheses with Zirconia Ceramic Single Retainers Show High Survival Rates and Minimal Tissue Changes After a Mean of 10 Years of Service. *Int J Prosthodont.* 2020; 33(5): 503-512. PMID: 32956431. doi: 10.11607/ijp.6737
6. Muntianu L, Oancea L, Pantea M, Macris M, Bodnar C, Ion G, et al. Survey on the Current Clinical and Technological Level of Implant Prosthesis Application and Its Complications among Romanian Prosthodontic Specialists. *Maedica (Bucur).* 2020; 15(3): 348-358.
7. Daou EE. X-ray microtomographic evaluation of the absolute marginal fit of fixed prostheses made from soft Co-Cr and zirconia. *J Prosthet Dent.* 2020; 20: 30590-4. PMID: 33279157. doi: 10.1016/j.prosdent.2020.07.031
8. Ramalho I, Witek L, Coelho PG, Bergamo E, Pegoraro LF, Bonfante EA. Influence of Abutment Fabrication Method on 3D Fit at the Implant-Abutment Connection. *Int J Prosthodont*. 2020; 33(6): 641-647. PMID: 3328490. doi: 10.11607/ijp.6574
9. Bömicke W, Rammelsberg P, Stober T, Schmitter M. Short-Term Prospective Clinical Evaluation of Monolithic and Partially Veneered Zirconia Single Crowns. *J Esthet Restor Dent.* 2017; 29(1): 22-30. PMID: 27679981. doi: 10.1111/jerd.12270
10. Ravidà A, Tattan M, Askar H, Barootchi S, Tavelli L, Wang HL. Comparison of three different types of implant-supported fixed dental prostheses: A long-term retrospective study of clinical outcomes and cost-effectiveness. *Clin Oral Implants Res.* 2019; 30(4): 295-305. PMID: 30758878. doi:10.1111/clr.13415
11. Sebastiani M, Massimi F, Merlati G, Bemporad E. Residual micro-stress distributions in heat-pressed ceramic on zirconia and porcelain-fused to metal systems: Analysis by FIB-DIC ring-core method and correlation with fracture toughness. *Dent Mater*. 2015; 31(11): 1396-1405. PMID: 26365988. doi: 10.1016/j.dental.2015.08.158
12. Shi JY, Zhang XM, Qiao SC, Qian SJ, Mo JJ, Lai HC. Hardware complications and failure of three-unit zirconia-based and porcelain-fused-metal implant-supported fixed dental prostheses: a retrospective cohort study with up to 8 years. *Clin Oral Implants Res.* 2017; 28(5): 571-575. PMID: 26990006. doi:10.1111/clr.12836

УДК 616.314-089.23-77-001.7

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДЕФЕКТАМИ ЗУБНЫХ РЯДОВ РАЗЛИЧНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ МОСТОВИДНЫХ ПРОТЕЗОВ

Помпий А. А., Керимова Т. Н., Помпий Э. С.

Резюме. В статье представлены результаты исследования клинической эффективности ортопедической реабилитации пациентов с дефектами зубных рядов различными конструкциями мостовидных протезов с опорой на имплантаты. В работе описаны и проанализированы осложнения, которые возникали на протяжении эксплуатации мостовидных протезов и определена оптимальная конструкция с наиболее предсказуемым прогнозом.

Целью исследования стала оценка результатов протезирования пациентов с дефектами зубных рядов различными конструкциями мостовидных протезов с опорой на имплантаты в разные термины.

Материал и методы. Для клинического исследования были отобраны 90 пациентов с концевыми дефектами зубных рядов, которых распределили на три группы, по 30 больных в каждой. Лицам I группы изготовили мостовидные протезы из кобальтохромового сплава, облицованного полевошпатной керамикой, пациентам II группы – конструкции на основе диоксида циркония с покрытием полевошпатной керамикой, больным III группы – протезы из диоксида циркония с последующим покрытием пресс-керамикой. Всем пациентам определяли гигиенический индекс OHI-S полости рта и комплексный пародонтальный индекс по Леусу, соответствие изготовленных мостовидных конструкций клиническим требованиям и наиболее распространенные осложнения, что возникали во время использования этих несъёмных протезов.

Результаты. Наиболее эффективными оказались конструкции пациентов II группы, у которых через 3 года эксплуатации 96,7% протезов не имели каких-либо нарушений. Количество мостовидных конструкций, что функционировали без осложнений, у лиц I и III групп в аналогичный термин составляло 70,0% и 90,0%, соответственно. Среди осложнений чаще всего наблюдали сколы эстетической облицовки протезов, нарушение целостности и ретенции конструкций. Наихудшие показатели гигиенического и комплексного пародонтального индексов регистрировали у пациентов с металлокерамическими мостовидными протезами.

Вывод. Использование каркасов из диоксида циркония и облицовочной полевошпатной керамики обеспечивает наиболее надежное функционирование несъёмных мостовидных конструкций с опорой на имплантаты и минимальное количество осложнений в термин наблюдения 36 месяцев.

Ключевые слова: дефекты зубных рядов, мостовидные конструкции, протезирование, осложнения, клиническая эффективность.

UDC 616.314-089.23-77-001.7

Clinical Evaluation of Prosthetics Results for Patients with Dentition Defects with Various Dental Bridges Designs

Pompii O. O., Kerimova T. M., Pompii E. S.

Abstract. The article presents the study results of clinical effectiveness of orthopedic rehabilitation for patients with dentition defects with different designs of implant-supported dental bridges. The work describes and analyzes complications that occurred during the operation of dental bridges and identifies the optimal design with the most predictable prognosis.

The purpose of the study was to evaluate the results of prosthetics in patients with dentition defects with various implant-supported dental bridge designs in different observation terms.

Materials and methods. For the clinical investigation we selected 90 patients with dentition free-end defects, who were divided into three groups, 30 patients in each group. Group I patients had dental bridges with cobalt-chromium alloy, faced with feldspar ceramic made, patients of II group – prosthetic constructions on the basis of zirconium dioxide with feldspar ceramic coating, patients of III group – zirconium dioxide framework with following press-ceramic coating. Oral hygiene index OHI-S and Leus comprehensive periodontal index, compliance of the fabricated dental bridges with clinical requirements, and the most common complications that occurred during the use of these fixed prostheses were evaluated for all patients.

Results. After 36 months, we found that the highest mean value of OHI-S index was in patients of group I, specifically 1.24±0.19 points. Significantly ($p<0.05$) lower this index was in patients of group II – 0.64±0.09 points. Minimal OHI-S index was found in group III patients, being at 0.43±0.04 points, it was significantly ($p<0.05$) different from indicators of group I and group II patients. The mean values of comprehensive periodontal index also differed significantly ($p<0.05$) in all groups, their indices ranged between 1.24±0.21 points, 0.35±0.03 points and 0.24±0.02 points, respectively.

Group II patients' orthopedic constructions turned out to be the most effective, with 96.7% of the prostheses having no malfunctions after 3 years of use. The only violation that occurred in this group was full fracture of intermediate part of one dental bridge. The number of dental bridges that functioned without complications in groups I and III during the same term was 70.0% and 90.0%, respectively. Among the complications, the most frequently observed were chipping of the aesthetic coating of the prosthesis, integrity and retention violations of the dental bridges in different terms. The worst hygienic and comprehensive periodontal indexes were recorded in patients with metal-ceramic dental bridges.

Conclusion. The use of zirconium dioxide frameworks and veneered feldspar ceramics provides the most reliable functioning of fixed implant-supported dental bridges and the minimum number of complications in the observation period of 36 months.

Keywords: dentition defects, dental bridges, prosthetics, complications, clinical effectiveness.

ORCID and contributionship:
Oleksandr O. Pompii : 0000-0001-7993-8744 [A, D, E, F]
Tetiana M. Kerimova : 0000-0002-3653-0180 [B, C]
Elina S. Pompii : 0000-002-9388-3599 [A, 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
Oleksandr O. Pompii
Rubizhne, Lugansk State Medical University,
Dentistry Department
32, Budivelnikiv St., Rubizhne 93012, Ukraine
tel: +380662723651, e-mail: stifler2637@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/jmbs06.05.309
УДК 616.724–07–073.756.8–073.43
Походенько-Чудакова И. О.[1], Крат М. И.[2]

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ОБНАРУЖЕНИЯ РАННИХ ПРИЗНАКОВ СУСТАВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА ПРИ ПОМОЩИ КОНУСНО-ЛУЧЕВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Введение. *Цель исследования* – осуществить сравнительное сопоставление возможности обнаружения ранних признаков суставных изменений височно-нижнечелюстного сустава при помощи конусно-лучевой компьютерной томографии и ультразвукового исследования.

Объекты и методы. Обследовано 20 пациентов с жалобами на височно-нижнечелюстной сустав (16 женщин и 4 мужчин), констатировавших, что первые симптомы, связанные с суставом, проявились в течение временного периода от 6 месяцев до 1 года. Обследование пациентов с патологией височно-нижнечелюстного сустава включало консультацию пациента врачом-стоматологом с привлечением лучевых методы исследования. Конусно-лучевую компьютерную томографию и ультразвуковое исследование височно-нижнечелюстного сустава всем пациентам осуществляли по стандартным методикам. Сравнительное сопоставление проводили на основании клинических примеров с заключениями врача-специалиста в области лучевой диагностики и лучевой терапии.

Результаты. Сравнительное сопоставление заключений пациенток, которым проводили конусно-лучевую компьютерную томографию и ультразвуковое исследование височно-нижнечелюстных суставов позволяет заключить, что ультразвуковое исследование позволяет констатировать ранние изменения, происходящие в височно-нижнечелюстном суставе. Следовательно, возможность ранней диагностики, способствует назначению адекватного и рационального комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий, что важно для купирования прогресса патологических изменений. Также с помощью ультразвукового исследования представляется возможны установить признаки развития разных форм остеоартроза, которые на начальных этапах развития не определяются на конусно-лучевой компьютерной томографии. Кроме того, ультразвуковое исследование позволяет визуализировать изменения, протекающие в мягких тканях, таких как суставной диск, что не доступно для конусно-лучевой компьютерной томографии.

Выводы. Полученные результаты позволяют рекомендовать ультразвуковое исследование височно-нижнечелюстного сустава в качестве метода скрининга и метода первого уровня обследования с целью наиболее раннего выявления патологических изменений как со стороны костных, так и со стороны мягкотканных структур сустава.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, лучевая диагностика, конусно-лучевая компьютерная томография, ультразвуковое исследование.

Введение. На текущий момент патология височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), обусловленная как морфологическими, так и функциональными изменениями имеет место у 40-75% взрослого населения и занимает третье место в перечне основных нозологических форм стоматологических заболеваний [1]. При этом у 70-95% пациентов, обращающихся за специализированной помощью с жалобами на ВНЧС, присутствуют или внутренние нарушения сустава или изменения соединительной ткани самого сочленения и/или окружающих его тканей [2, 3, 4, 5].

Социальную значимость вопросу придают те факты, что частота встречаемости заболеваний данного сустава в подростковой и юношеской группах варьирует в пределах 16-30% [4], а также, что по информации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) около 40% населения трудоспособного фертильного возраста 20-50 лет страдают мышечно-суставной дисфункцией ВНЧС [6]. Ситуацию усугубляет то, что большая частота заболеваний ВНЧС констатируется у женщин во всех возрастных группах [7, 8]. Причем большинство исследователей придерживаются мнения, что патология ВНЧС у женщин составляет 70-80% от общего числа всех констатируемых заболеваний

и дисфункций данного сустава [9, 10]. Патологические изменения ВНЧС, как правило, сопровождает миофасциальный болевой синдром (МБС) челюстно-лицевой области, который с трудом поддается коррекции и значительно понижает качество жизни пациентов [11].

В тоже время известно, что врач-стоматолог часто сталкивается с различными жалобами пациентов, предъявляемыми по поводу ВНЧС. Пациенты могут выражать жалобы как по отношению к одному суставу, так и по отношению к двум [12]. При этом диагностика височно-нижнечелюстного сустава вызывает достаточно много затруднений.

Известно, что применение лучевых методов диагностики хирургической патологии челюстно-лицевой области как одонтогенной, так и неодонтогенной этиологии в Республике Беларусь предусмотрено клиническими протоколами [13].

Наиболее часто используемое сегодня лучевое исследование – ортопантомография (ОПТГ) не предоставляет возможности точной диагностики патологии ВНЧС [14, 15]. Возможности компьютерной томографии (КТ) для выявления патологических изменений в ВНЧС при различных его поражениях подробно описаны в специальной литературе [16]. Однако она обнаруживает достаточно невысокие показатели диагностической эффективности при внутренних нарушениях сочленения (чувствительность – 67,9%, специфичность 66,6%, общая точность – 73,6%), что объясняется сложностью выявления патологических изменений мягкотканных структур сустава [17].

На текущий момент принято считать, что существует два наиболее эффективных и информативных метода не инвазивной диагностики патологии ВНЧС: конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) и магнитно-резонансная компьютерная томография (ЯМР КТГ) [18, 19, 20]. При этом «золотым стандартом» лучевого обследования в стоматологии признано на данном этапе КЛКТ [21]. Однако и она не дает достаточной информации об изменениях, происходящих в мягких тканях сустава. Кроме того, это исследование не чувствительно к изменениям, происходящим на ранних стадиях заболевания. А известно, что именно ранняя диагностика во многом определяет успех лечения, его объем и продолжительность. Точную диагностику мягких тканей предоставляет ЯМР КТГ сустава и ультразвуковое исследование (УЗИ). Однако ЯМР КТГ является дорогостоящим и ограниченным по распространенности методом. В тоже время УЗИ представляет собой доступный скрининговый метод, обладающий достаточным уровнем чувствительности и информативности для обследования структур ВНЧС. Причем с его помощью возможно обнаружить изменения, происходящие в ВНЧС на ранних этапах развития заболевания [22, 23].

Все перечисленное в совокупности подтверждает актуальность избранной темы и обосновывает целесообразность выполнения предпринятого исследования.

Цель исследования – осуществить сравнительное сопоставление возможности обнаружения ранних признаков суставных изменений височно-нижнечелюстного сустава при помощи конусно-лучевой компьютерной томографии и ультразвукового исследования.

Объект и методы исследования. Исследованию предшествовало положительное заключение биоэтической комиссии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Научно-исследовательская работа осуществлялась в строгом соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований с поправками (2000, с поправками 2008), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1997) [24]. Были приняты необходимые меры для обеспечения анонимности пациентов. У каждого из пациентов было получено информированное согласие на участие в проведении научно-исследовательской работы, а также на использование и обработку его персональных данных [25].

На кафедре хирургической стоматологии Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» было проведено обследование 20 пациентов с жалобами на ВНЧС (16 (80%) женщин и 4 (20%) мужчин), которые констатировали, что первые симптомы, связанные с височно-нижнечелюстным суставом, проявились в течение временного периода от 6 месяцев до 1 года. Средний возраст пациентов составлял 44,0±1,1.

Критериями включения пациентов в исследование были: возраст старше 18 лет; отсутствие в анамнезе соматической патологии (в том числе системного поражения соединительной ткани – больших коллагенозов), травм, операций, требующих медицинской реабилитации; отсутствие других факторов полости рта (пломб из амальгамы, металлических зубных протезов), способных отразиться на полученных результатах.

Пациенты предъявляли жалобы на: боли в области жевательных мышц при жевании и в процессе открывания рта; ограничение открывания рта из-за боли; тугоподвижность ВНЧС; скрежетание зубами, особенно во время сна (бруксизм);

ощущение усиленного сжатия челюстей; отклонение нижней челюсти в сторону во время открывания рта (девиация); суставные шумы; боли в различных участках челюстно-лицевой области, иррадиирущие по ходу ветвей тройничного нерва; болевые ощущения в челюстях, зубах, слизистой оболочке полости рта; головные боли, головокружение; боли в шее; боль и шум в ушах [11].

Обследование пациентов с патологией ВНЧС включало консультацию пациента врачом-стоматологом с привлечением лучевых методы исследования (КЛКТ – для выявления и верификации патологии зубов, челюстей, ВНЧС; ультразвуковое исследование ВНЧС; опредление окклюзии (в полости рта и на диагностических моделях челюстей, зафиксированных в артикуляторе)). В процессе обследования у врача-стоматолога исключали или подтверждали одонтогенную природу имеющих место нарушений функции сустава.

КЛКТ и УЗИ височно-нижнечелюстного сустава всем пациентам осуществляли по стандартным методикам [22, 26, 27, 28].

Сравнительное сопоставление выполняли на основании клинических примеров с заключениями врача-специалиста в области лучевой диагностики и лучевой терапии.

Результаты и их обсуждение. ***Клинический пример 1.*** Пациентка Л. 36 лет направлена на лучевое исследование по поводу дисфункции ВНЧС.

Результаты КЛКТ. ВНЧС в положении привычной окклюзии – суставные головки расположены асимметрично, обычной формы. Размеры правой суставной головки – 17,8*6,4 мм, левой суставной головки – 17,3*4,9 мм, размеры рентгенологической суставной щели справа в переднем отделе – 2,1 мм, в верхнем отделе – 2,5 мм, в заднем отделе – 2,8 мм, слева – в переднем отделе – 4,0 мм, в верхнем отделе – 3,6 мм, в заднем отделе – 2,8 мм.

Заключение по результатам КЛКТ: деструкции костной ткани суставных головок, суставных ямок и бугорков не выявлено.

Результаты УЗИ. Правый ВНЧС: структура и ход волокон жевательных мышц не изменены. Суставная поверхность головки: полукруглая. Контуры головки: неровные, прерывистые. Суставной диск: двояковогнутой формы. Толщина диска: в переднем отделе 1,5 мм (норма 1,7 мм), в средней части 1,1 мм (норма 1,8 мм), в заднем отделе 2.0 мм (норма 1,9 мм). Положение суставного диска: нормальное. Заднее капсульно-шеечное пространство составляет 1,7 мм (норма до 2,0 мм). Суставная капсула по толщине равна 1,1 мм (норма 1,1±0,05 мм). Подвижность сустава не ограничена.

Левый ВНЧС: структура и ход волокон жевательных мышц не изменены. Суставная поверхность головки: полукруглая. Контуры головки: неровные, прерывистые. Суставной диск: двояковогнутой формы. Толщина диска: в переднем отделе 2,3 мм (норма 1,7 мм), в средней части 1,2 мм (норма 1,8 мм), в заднем отделе 2,5 мм (норма 1,9 мм). Положение суставного диска: нормальное.

Заднее капсульно-шеечное пространство составляет 1,2 мм (норма до 2,0 мм). Суставная капсула по толщине равна 1,1 мм (норма 1,1±0,05 мм). Подвижность сустава не ограничена.

Заключение по результатам УЗИ: признаки склерозирующего остеоартроза обоих ВНЧС.

Клинический пример 2. Пациентка К. 39 лет направлена на лучевое исследование по поводу дисфункции ВНЧС.

Результаты КЛКТ. ВНЧС в положении привычной окклюзии. Головки мыщелковых отростков нижней челюсти локализуются в суставных впадинах ассиметрично: справа – на уровне верхней ½ заднего ската суставного бугорка, в переднем сегменте; слева – на уровне средней 1/3 заднего ската, дистально. Суставные поверхности конгруэнтны, форма суставных щелей не изменена. Расширена верхняя и передняя суставные щели слева, относительно сужена – передняя справа. Патологической перестройки структуры костных элементов обоих ВНЧС не определяется.

Заключение по результатам КЛКТ: признаков деструктивных и дегенеративно-дистрофических процессов в обоих ВНЧС не выявлено.

Результаты УЗИ. Правый ВНЧС: структура и ход волокон жевательных мышц не изменены. Суставная поверхность головки: уплощенная. Контуры головки: неровные, прерывистые, с незначительным остеофитозом до 0,7 мм. Суставной диск: двояковогнутой формы. Толщина диска: в переднем отделе 3,0 мм (норма 1,7 мм), в средней части 2,7 мм (норма 1,8 мм), в заднем отделе 3,0 мм (норма 1,9 мм). Положение суставного диска: смещается кзади. Заднее капсульно-шеечное пространство составляет 1,9 мм (норма до 2,0 мм). Суставная капсула по толщине равна 1,1 мм (норма 1,1±0,05 мм). Подвижность сустава незначительно ограничена, амплитуда 15 мм.

Левый ВНЧС: структура и ход волокон жевательных мышц не изменены. Суставная поверхность головки: полукруглая. Контуры головки: неровные, прерывистые, с незначительным остеофитозом до 0,3 мм. Суставной диск: двояковогнутой формы. Толщина диска: в переднем отделе 3,0 мм (норма 1,7 мм), в средней части 1,2 мм (норма 1,8 мм), в заднем отделе 3,1 мм (норма 1,9 мм). Положение суставного диска: смещается кзади. Заднее капсульно-шеечное пространство составляет 1,9 мм (норма до 2,0 мм). Суставная капсула по толщине равна 1,1 мм (норма 1,1±0,05 мм).

Подвижность сустава незначительно ограниченна, амплитуда 12 мм.

Заключение по результатам УЗИ: признаки деформирующего остеоартроза обоих ВНЧС.

Сравнительное сопоставление заключений пациенток, которым проводили КЛКТ и УЗИ височно-нижнечелюстных суставов позволяет заключить, что ультразвуковое исследование позволяет констатировать ранние изменения, происходящие в ВНЧС, что согласуется с сообщением И. Н. Костиной, В. В. Кочмашевой (2016) [23] и не противоречит информации, предоставленной В. В. Бекреевым и соавт., (2016) [27]. Следовательно, возможность ранней диагностики, способствует назначению адекватного и рационального комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий, что важно для купирования прогресса патологических изменений. Также с помощью УЗИ представляется возможны установить признаки развития разных форм остеоартроза, которые на начальных этапах не определяются на КЛКТ. Кроме того, УЗИ позволяет визуализировать изменения, протекающие в мягких тканях, таких как суставной диск, что не доступно для КЛКТ.

Выводы. Полученные результаты позволяют рекомендовать ультразвуковое исследование ВНЧС в качестве метода скрининга и метода перового уровня обследования с целью наиболее раннего выявления патологических изменений как со стороны костных, так и со стороны мягкотканных структур сустава.

Перспективы дальнейших исследований. Полученные результаты убеждают в необходимости проведения углубленных исследований для сравнительной оценки эффективности использования методов лучевой диагностики у лиц с патологическими изменениями ВНЧС и разработки на основе принципов доказательной медицины их дифференцированного использования у данной категории пациентов, что будет способствовать повышению качества оказания специализированной медицинской помощи населению.

References

1. Chkhivadze TV, Bekreev VV. Okklyuzionnaya terapiya narusheniy funktsii visochno-nizhnechelyustnogo sustava [Occlusive therapy of temporomandibular disorders]. *RUDN J of Med*. 2018; 22(4): 387-401. [Russian]. doi: 10.22363/2313-0245-2018-22-4-387-401
2. Semenov RR, Gandyljan KS, Karakov KG, Hristoforando DJu, Karpov SM. Ocenka sostojanija mozgovoj gemodinamiki u pacientov s sindromom bolevoj disfunkcii visochno-nizhnecheljustnogo sustava [Estimation of the state of cerebral hemodynamics in patients with pain dysfunction syndrome of the temporomandibular joint]. *Fundamental Res*. 2012; 2(7): 390-3. [Russian]
3. Dorogin VE. Mezhdisciplinarnyj podhod k diagnostike, lecheniju i reabilitacii pacientov s disfunkciej visochno-nizhnecheljustnogo sustava [Cross-disciplinary approach to diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with dysfunction of the temporomandibular joint]. *Modern Problems Sci Edu*. 2017; 4: Available from: https://science-education.ru/ru/article/view?id=26546. (accessed 06 Sep 2021). [Russian]
4. Khaybullina RR, Gerasimova LP, Kuznetsova NS. Diagnostika i lechenie pacientov s hronicheskim generalizovannym parodontitom i myshecho-sustavoj disfunkciej visochno-nizhnecheljustnogo sustava s bolevym sindromom [Diagnosis and treatment of patients with chronic generalized periodontitis and muscular-articular dysfunction of the temporomandibular joint pain syndrome]. *Ros Stom Zh*. 2017; 21(4): 200-3. [Russian]. doi: 10.18821/1728-2802-2017-21-4-200-203
5. Schiffman E, Ohrbach R. Executive summary of the diagnostic criteria for temporomandibular disorders for clinical and research applications. *J Am Dent Assoc.* 2016; 147(6): 438-45. PMID: 26922248. PMCID: PMC4884471. doi: 10.1016/j.adaj.2016.01.007
6. Gazhva SI, Zyzov DM, Shestopalov SI, Kasumov NS. Rasprostranennost' patologi visochno-nizhnecheljustnogo sustava u pacientov s chastichnoj poterej zubov [Prevalence of treatment joint disorders in patients with partial edentulism]. *Modern Problems Sci Edu*. 2015; 6. Available from: https://science-education.ru/ru/article/view?id=23529. (accessed 06 Sep 2021). [Russian]
7. Lopushanskaia TA, Petrosian LB. Klinicheskie osobennosti, harakternye dlja lic s narusheniem funkcionirovanija visochno-nizhnecheljustnogo sustava [Clinical features typical for a group of patients with the temporomandibular joint dysfunction]. *Bull Novgorod State University*. 2017; 101(3): 90-5. [Russian]
8. Barkhordarian A, Demerjian G, Chiappelli F. Translational research of temporomandibular joint pathology: a preliminary biomarker and fMRI study. *J Transl Med*. 2020; 18: 22. PMID: 31931814. PMCID: PMC6956559. doi: 10.1186/s12967-019-02202-0
9. Ibragimova RS, Yesirkepov AA, Amantayev BA, Dosberdiyeva GT, Zhumabayeva K. Chastota vstrechaemosti simptomov disfunkcii visochno-nizhnecheljustnogo sustava u detej i podrostkov, prozhivajushhih v detskih domah [Rate of temporomandibular joint malfunction symptoms in children and teenager who live in the orphanage]. *KazNMU Vestnik*. 2019; 1: 172-6. [Russian]
10. Ahmad SA, Hasan Sh, Saeed Sh, Khan A, Khan M. Low-level laser therapy in temporomandibular joint disorders: a systematic review. *J Med Life*. 2021; 14(2): 148-64. doi: 10.25122/jml-2020-0169

11. Arsenova IA, Pohodenko-Chudakova IO, Lar'kina MA. Rol' infekcij v triggernye tochki pri korrekcii miofascial'nogo bolevogo sindroma cheljustno-licevoj oblasti [Trigger point injection therapy in the management of myofascial pain syndrome in the maxillofacial area]. *Novosti Khirurgii*. 2020; 28(6): 694-701. [Russian]. doi: 10.18484/2305-0047.2020.6.694
12. Isaikin AI, Smirnova DS. Disfunkcija visochno-nizhnecheljustnogo sustava [Temporomandibular joint disorder]. *RMJ*. 2017; 24: 1750-5. [Russian]
13. *Resolution of the Ministry of health of the Republic of Belarus of July 14, 2017 № 80.* Klinicheskij protokol «Diagnostika i lechenie pacientov s zabolevanijami cheljustno-licevoj oblasti» [Clinical Protocol "Diagnosis and treatment of patients with diseases of the maxillofacial region"]. Available from: http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/КП_ЧЛХ_пост.%20М3%20РБ%20от%2004.08.2017%20№80.pdf. (accessed 06 Sep 2021). [Russian]
14. Valovar OS, Malanchuk VA, Topchiy DV. Sravnitel'naja harkteristika diagnosticheskoj informativnosti komp'juternoj tomografii, rentgenografii i otopantomografii pri nekotoryh zabolevanijah visochno-nizhnecheljustnogo sustava [The comparative characteristic of the informative value of diagnostic computed tomography, roentgenography, and prthopantomography in the patients presenting with certain diseases of the temporomandibular joint]. *Ros Stom Zh*. 2012; 1: 25-9. [Russian]
15. Andreeva IV, Sedykh OM. Izmenenija v visochno-nizhnecheljustnom sustave pri ego disfunkcii po dannym ortopantomografii [Changes in the temporomandibular joint in its dysfunction on orthopantomography data]. *Sci Bull Belgorod SU. Series: Medicine. Pharmacia*. 2013; 168(25): 145-9. [Russian]
16. Zain-Alabdeen EH, Alsadhan RI. A comparative study of accuracy of detection of surface osseous changes in the temporomandibular joint using multidetector CT and CBCT. *Dento-maxillofac Radiol*. 2012; 41(3): 185-91. PMID: 22378752. PMCID: PMC3520284. doi: 10.1259/dmfr/24985971
17. Bobov ED, Volkovishskyy AV. Optimizacija luchevoj diagnostiki povrezhdenij visochno-nizhnecheljustnogo sustava [Optimization of radiation damage diagnostics temporo-mandibular joint]. *Visnyk stomatologii*. 2013; 3: 36-9. [Russian]
18. Gazhva SI, Zyzov DM, Bolotnova TV, Senina-Volzhskaya IV, Demin YD, Astvatsatryan LE, et al. Sravnenie dopolnitel'nyh metodov diagnostiki disfunkcii visochno-nizhnecheljustnogo sustava [Compaeison of additional methods of diagnosis dysfunction of the temporomandibular joint]. *Int Res J.* 2017; 55(01): 98-101. [Russian]. doi: 10.23670/IRJ.2017.55.130
19. Lopes S, Costa A, Cruz A, Li L, Almeida SM. Clinical and MRI investigation of temporomandibular joint in major depressed patients. *Dento-maxillofac Radiol.* 2012; 41(4): 316-22. PMID: 22517997 PMCID: PMC3729006. doi: 10.1259/dmfr/27328352
20. Manfredini D, Bonnini S, Stellini E, Salmaso L, Guarda-Nardini L. Comparison of magnetic resonance imaging findings in temporomandibular joints of two sides. *Clin Oral Investig*. 2014; 18(2): 499-506. PMID: 23640716. doi: 10.1007/s00784-013-0984-5
21. Larheim TA, Abrahamsson AK, Kristensen M, Arvidsson LZ. Temporomandibular joint diagnostics using CBCT. *Dento-maxillofac Radiol*. 2015; 44(1): 20140235. PMID: 25369205. PMCID: PMC4277441. doi: 10.1259/dmfr.20140235
22. Kostina IN, Kochmasheva VV. Ul'trazvukovaja vizualizacija visochno-nizhnecheljustnogo sustava v norme [The ultrasound visualization of the temporomandibular joint in health]. *Actual Probl Dent*. 2016; 12(2): 95-101. [Russian]. doi: 10.18481/2077-7566-2016-12-2-95-101
23. Kostina IN, Kochmasheva VV. Ul'trazvukovaja diagnostika osteoartroza visochno-nizhnecheljustnogo sustava [Ultrasound diagnostics of the temporomandibular joint osteoarthrosis]. *Actual Probl Dent*. 2016; 12(2): 86-94. [Russian]. doi: 10.18481/2077-7566-2016-12-2-86-94
24. Drygin AN, Cheprakova VA, Tsygan VN. Jeticheskaja jekspertiza medicinskih nauchno-issledovatel'skih rabot [Ethical examination of medical research papers]. *Rus Biomed Res*. 2018; 3(3): 42-4. [Russian]
25. Kotlyarov II, Kozlova AA. Mezhdunarodnoe pravovoe regulirovanie zashhity prav cheloveka v sfere biomediciny v ramkah Soveta Evropy [International legal regulation of the protection of human rights in the field of biomedicine within the Council of Europe]. *Bull Moscow Univ Ministry Intern Affairs Rus*. 2020; 7: 200-4. [Russian]. doi: 10.24411/2073-0454-2020-10415
26. Zbrueva AA. *Standarty ispol'zovanija konusno-luchevoj komp'juternoj tomografii v razlichnyh razdelah ambulatornoj stomatologicheskoj praktiki, v cheljustno-licevoj hirurgii i otorinolaringologii* [Standards for the use of cone-beam computed tomography in various sections of outpatient dental practice, maxillofacial surgery and otorhinolaryngology]; Ed by MA Chibisova. SPb: MEDI Publishing; 2014. [Russian]
27. Bekreev VV, Ivanov SYu, Burenchev DV, Gruzdeva TA, Yurkevich RI, Gharamyan BG. Primenenie ul'trazvukovogo metoda issledovanija v kompleksnoj diagnostike vnutrennih narushenij VNChS [Application of high-resolution ultrasonography in complex diagnosis of internal disorders of temporomandibular joint]. *Med Alphabet*. 2016; 292(29): 37-41. [Russian]
28. Scarfe WC, Angelopoulos Ch. Maxillofacial cone beam computed tomography: principles, techniques and clinical applications. Berlin: Springer. 2018.

УДК 616.724–07–073.756.8–073.43

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА МОЖЛИВОСТІ ВИЯВЛЕННЯ РАННІХ ОЗНАК СУГЛОБОВИХ ЗМІН СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБА ЗА ДОПОМОГОЮ КОНУСНО-ПРОМЕНЕВОЇ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ І УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Походенько-Чудакова І. О., Крат М. І.

Резюме. *Мета дослідження* – здійснити порівняльне зіставлення можливості виявлення ранніх ознак суглобових змін скронево-нижньощелепного суглоба за допомогою конусно-променевої комп'ютерної томографії і ультразвукового дослідження.

Об'єкт та методи. Обстежено 20 пацієнтів зі скаргами на скронево-нижньощелепний суглоб (16 жінок і 4 чоловіків), які констатували, що перші симптоми, пов'язані з суглобом, проявилися протягом тимчасового періоду від 6 місяців до 1 року. Обстеження пацієнтів з патологією скронево-нижньощелепного суглоба включало консультацію пацієнта лікарем-стоматологом з залученням променевих методів дослідження. Конусно-променеву комп'ютерну томографію та ультразвукове дослідження скронево-нижньощелепного суглоба всім пацієнтам здійснювали за стандартними методиками. Порівняльне зпівставлення здійснювали на підставі клінічних прикладів з висновками лікаря-спеціаліста в галузі променевої діагностики та променевої терапії.

Результати. Порівняльне зпівставлення висновків пацієнток, яким проводили конусно-променеву комп'ютерної томографію і ультразвукове дослідження скронево-нижньощелепних суглобів дозволяє зробити висновок, що ультразвукове дослідження дозволяє констатувати ранні зміни, що відбуваються в скронево-нижньощелепному суглобі. Отже, можливість ранньої діагностики сприяє призначенню адекватного і раціонального комплексу лікувально-реабілітаційних заходів, що важливо для купірування прогресу патологічних змін. Також за допомогою ультразвукового дослідження представляється можливим встановити ознаки розвитку різних форм остеоартрозу, які на початкових етапах розвитку не визначаються на конусно-променевій комп'ютерній томографії. Крім того, ультразвукове дослідження дозволяє візуалізувати зміни, що протікають в м'яких тканинах, таких як суглобовий диск, що не доступно для конусно-променевої комп'ютерної томографії.

Висновок. Отримані результати дозволяють рекомендувати ультразвукове дослідження скронево-нижньощелепного суглоба в якості методу скринінгу і методу першого рівня обстеження з метою найбільш раннього виявлення патологічних змін як з боку кісткових, так і з боку м'якотканинних структур суглоба.

Ключові слова: скронево-нижньощелепний суглоб, променева діагностика, конусно-променева комп'ютерна томографія, ультразвукове дослідження.

UDC 616.724–07–073.756.8–073.43

Comparative Assessment of the Possibility to Detect Early Signs of Joint Changes of the Temporomandibular Joint Using Cone-Beam Computed Tomography and Ultrasound Examination

Pohodenko-Chudakova I. O., Krat M. I.

Abstract. *The purpose of the study* was to carry out a comparative analysis of the possibility of detecting early signs of articular changes in the temporomandibular joint with cone-beam computed tomography and ultrasound.

Materials and methods. 20 patients with complaints of temporomandibular joint (16 women and 4 men) were examined who stated that the first symptoms associated with the joint appeared from 6 months to 1 year. Examination of patients with temporomandibular joint pathology included consultation of the patient by a dentist with the involvement of radiation research methods. During the examination by dentist, the odontogenic nature of the temporomandibular joint disorders was excluded or confirmed. Cone-beam computed tomography and ultrasound of the temporomandibular joint were performed in all patients according to standard methods. The comparative analysis was carried out on the basis of clinical examples with the conclusions of a specialist doctor in the field of radiation diagnostics and radiation therapy.

Results and discussion. Pathology of the temporomandibular joint due to morphological and functional changes occurs in 40-75% of adult and occupies the third place in the list of the main nosological forms of dental diseases. At the same time, it is known that the use of radiation methods for diagnostics of surgical pathology in maxillofacial area of odontogenic and non-odontogenic etiology in the Republic of Belarus is provided by clinical protocols.

A comparative analysis of the conclusion of patients who underwent cone-beam computed tomography and ultrasound of the temporomandibular joints allows us to conclude that ultrasound examination allows us

to state early changes occurring in the temporomandibular joint. Therefore, the possibility of early diagnosis contributes to the appointment of an adequate and rational complex of therapeutic and rehabilitation measures which is important for stopping the progress of pathological changes. Also with the help of ultrasound, it is possible to establish signs of the development of various forms of osteoarthritis which are not detected on the cone-beam computed tomography at the initial stages of development. In addition, ultrasound allows to visualize changes occurring in soft tissues such as the articular disc which is not available for cone-beam computed tomography.

Conclusion. The obtained results allow us to recommend ultrasound examination of the temporomandibular joint as a screening method and a method of the first level of examination in order to detect pathological changes from both bone and soft tissue structures of the joint as early as possible.

Keywords: temporomandibular joint, radiation diagnostics, cone-beam computed tomography, ultrasound examination.

ORCID and contributionship:
Irina O. Pohodenko-Chudakova : 0000-0002-0353-0125 [A,D,F]
Maksim I. Krat : 0000-0001-9029-5444 [B,C,D,E]

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

CORRESPONDING AUTHOR
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/jmbs06.05.316
УДК [616.314:615.24]-053.2
Хміль О. В., Хміль Д. О., Каськова Л. Ф., Сілкова О. В., Новікова С. Ч.

МІКРОБІОЦЕНОЗ ТА СТАН МІСЦЕВОГО МУКОЗАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ З ХВОРОБАМИ ПЕЧІНКИ

Полтавський державний медичний університет, Україна

Мета дослідження – вивчити взаємозв'язок між станом мікробіоценозу ротової порожнини та рівнем місцевого імунітету в дітей і підлітків з хронічними захворюваннями печінки.

*Матеріал та методи***.** Обстежено 45 дітей у віці від 10 до 16 років, які знаходилися на лікуванні в КП «Міська *дитяча клінічна стоматологічна поліклініка Полтавської* міської ради». Всі діти були поділені на 2 групи: основна група - діти і підлітки, хворі на хронічний гепатит (n = 26) з захворюваннями слизової оболонки ротової порожнини і пародонту; контрольній групі – діти того ж віку без супутньої соматичної патології (n = 20). В усіх групах спостереження фіксували стан гігієни ротової порожнини за допомогою індексу OHI-S (Green-Vermillion, 1964) та інтенсивності запального процесу в тканинах пародонта, яке оцінювалося за допомогою індексу PMA в модифікації Parma (1960). Ступінь дисбіозу в ротовій порожнині визначали за допомогою ферментативного методу А.П. Левицького за співвідношенням відносної активності уреази й лізоциму. Стан місцевого імунітету досліджували за рівнем імуноглобулінів IgA, IgM, IgG та секреторного імуноглобуліну sIgA.

Результати. Було встановлено, що у більшості хворих на хронічний гепатит пацієнтів виявлений незадовільний та поганий стан гігієни порожнини рота, згідно гігієнічного індексу OHI-S Green-Vermillion, у поєднанні з середнім та навіть важким ступенем гінгівіту (за індексом PMA). Максимально негативні результати зареєстровані у дітей 9-13 років.

Низький рівень гігієни ротової порожнини хворих з хронічними захворюваннями печінки супроводжувався посиленням дисбіозу, що свідчило про падіння рівня протимікробного захисту, пригнічення місцевого мукозального імунітету, зниження активності лізоциму та зменшення вмісту секреторного sIgA у ротовій рідині. Доведений опосередкований механізми дії sIgA через систему активації фагоцитів з подальшим лізисом патогенних мікроорганізмів.

Висновок. Хронічні хвороби печінки достовірно призводять до змін імунобіологічної реактивності організму, а також викликають пригнічення захисних механізмів ротової порожнини та її місцевого імунітету, що характеризується зниженням активності лізоциму і секреторного IgA у ротовій рідині хворих дітей і підлітків.

Ключові слова: мікрофлора, мікробіоценоз, дисбіоз, коморбідна патологія, мукозальний імунітет.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом комплексної НДР ПДМУ МОЗ України «Удосконалення методів профілактики та лікування хвороб твердих тканин зубів та тканин пародонта на фоні соматичної патології у дітей з урахуванням соціально-економічних факторів та психоемоційного стану», № державної реєстрації 0119U102852.

Вступ. Мікрофлора порожнини рота відіграє особливу роль в підтримці стабільного стану здоров'я людини. Завдяки симбіотичній мікрофлорі формується постійна резистентність конкретного біотопу. Висока мікробна щільність бактеріальних спільнот колонізує слизову оболонку ротової порожнини (СОПР) і складається переважно з умовно-патогенних штамів. Відомо, що умовно-патогенні мікроорганізми ротової порожнини (РП) зазвичай набувають патогенних властивостей при зниженні природних захисних механізмів організму. Відбувається зрушення балансу та заміщення одних мікробних популяцій іншими. Тобто, в ПР існує високий ризик утворення вогнищ хронічної мікробної інфекції, які в подальшому стають джерелом постійної патогенної контамінації й сенсибілізації травного каналу й організму в цілому [1, 2, 3]. Нормальна мікробіота ПР на рівні утворення біоплівки зменшує колонізацію біотопу патогенними штамами бактерій і корегує імунну відповідь на всіх рівнях [4].

При захворюваннях шлунково-кишкового тракту (ШКТ) в дітей і підлітків страждають не тільки органи травлення, у таких хворих різко знижується загальна реактивність організму і, як наслідок, виникають пошкодження тканин пародонту і СОПР. В останні роки багатьма дослідниками було виявлено, що у хворих з коморбідною патологією відбуваються суттєві зміни в імунній системі організму, що у подальшому і провокує розвиток патологічних процесів у ПР, які призводять до ще більших імунологічних зрушень. Тобто, наявність в анамнезі загальносоматичної патології істотно знижує

захисні властивості організму, сприяючи негативному впливу на тканини пародонту і СОПР [5, 6, 7].

Стан як специфічної, так і неспецифічної резистентності організму - важлива ланка у патогенезі хвороб тканин пародонту і СОПР. Відомо, що надважливу роль у захисті ротової порожнини виконує саме місцевий мукозальний імунітет [8]. При його зниженні виникає стан дисбіозу в ПР, за рахунок якого порушується баланс між мікробними популяціями з частковим їх заміщенням [9]. Хронічні запальні процеси супроводжуються аутоінтоксикацією організму, при якій зазвичай порушується робота імунної системи. Це сприяє більш швидкому перебігу запальних та запально-деструктивних процесів у тканинах пародонту та СОПР хворих з патологією ШКТ і печінки [10, 11, 12].

Отже, вивчення механізмів таких уражень у ПР при патології печінки та органів травлення є актуальним і відноситься до найменш вивчених розділів дитячої стоматології.

Метою даного **дослідження** стало вивчення взаємозв'язку між станом мікробіоценозу ротової порожнини і рівнем місцевого мукозального імунітету в дітей з хронічними захворюваннями печінки.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 45 дітей у віці від 10 до 16 років, які знаходилися на лікуванні в КП «Міська *дитяча клінічна стоматологічна поліклініка Полтавської* міської ради». В основній групі були діти і підлітки, хворі на хронічний гепатит (n = 26), у яких були діагностовані захворювання СОПР та пародонту; в контрольній групі – діти того ж віку без супутньої соматичної патології (n = 20).

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. Батьки всіх учасників були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів. Дослідження виконувалося з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів.

Обстеження в обох групах спостереження складалось з: збору анамнезу, клінічного огляду порожнини рота, визначення стану гігієни ротової порожнини за допомогою індексу OHI-S (Green-Vermillion, 1964) та інтенсивності запального процесу в тканинах пародонта, яке оцінювалося за допомогою індексу РМА в модифікації Parma (1960). Збір ротової рідини проводився вранці натщесерце протягом 10 хвилин [13]. Визначення в ній активності ферменту уреази (реакції з сечовиною з утворенням аміаку) [14] та лізоциму проводили бактеріолітичним методом з використанням у якості субстрату суспензії культури бактерій *Micrococcus lysodeickicus*. Під впливом лізоциму субстрат просвітлювався і цей процес реєструвався спектрофотометрично.

Ступінь дисбіозу в ротовій порожнині досліджували за допомогою ферментативного методу А.П. Левицького та ін. [14] по співвідношенню відносної активності уреази й лізоциму. Значення від 1 до 3 оцінювали як помірний дисбіоз, від 3 до 5 – як середній, а показник, що перевищував 5 свідчив про сильний дисбіоз.

Стан місцевого імунітету визначали за рівнем імуноглобулінів IgA, IgM, IgG та секреторного імуноглобуліну sIgA. Дослідження проводили імуноферментним способом за допомогою аналізатора «Лаблайн-90» і набору реагентів «Хема» [15].

Статистична обробка результатів проводилася загальноприйнятими методами статистики [16]. Достовірність отриманих результатів оцінювали за критерієм достовірності Стьюдента. Відмінності показників в порівнянних групах вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. В останні роки з'явилося багато даних про вплив мікроорганізмів та їх асоціацій на організм людини. Дослідники довели, що тривалий контакт з мікроорганізмами може викликати сенсибілізацію організму та сприяти у подальшому зниженню його реактивності й резистентності.

На думку ряду авторів факт погіршення гігієнічного стану порожнини рота в осіб з патологією органів травлення може суттєво змінювати біохімічний склад ротової рідини й впливати на розвиток хвороб пародонту і СОПР [17]. Вивчення гігієнічного стану ротової порожнини дітей і підлітків показало, що стан гігієни ротової порожнини в усіх обстежених групах перебував на низькому рівні. Середній показник індексу OHI-S (Green-Vermillion) в обох групах вказував на незадовільний гігієнічний стан ПР, що свідчило про високу вірогідність розвитку карієсогенної ситуації. Показник основної групи обстежених дітей склав 1,88±0,5 бала, а контрольної - 1,68±0,18.

Встановлено, що у більшості хворих на хронічний гепатит пацієнтів було виявлено незадовільний та поганий стан гігієни ПР, згідно гігієнічному індексу OHI-S (Green-Vermillion), у поєднанні з середнім та навіть важким ступенем гінгівіту (за індексом РМА). Максимально негативні результати зареєстровані у дітей 9-13 років.

Важливим етіологічним і патогенетичним чинником запальних захворювань пародонту визнано групу пародонтопатогенних мікроорганізмів,

більшість з яких продукують фермент уреазу. В експерименті з'ясовано, що у 2,1 рази зросла активності уреази (9,43±2,34), порівняно з контрольною групою (4,5±0,84), що свідчить про посилення обсіменіння ротової порожнини. Порушення місцевого імунітету в дітей, хворих на хронічний гепатит супроводжувалося посиленням дисбіозу порожнини рота в 2,9 рази (**табл. 1**).

Крім того, у хворих дітей і підлітків відбувалося зниження в 1,42 рази активності ліцозиму (10,62±1,68) відносно здорових однолітків (15,1±1,39) (**табл. 1**). Зниження активності ліцозиму зазвичай вказує на пригнічення місцевого неспецифічного імунітету [18, 19].

Таблиця 1 – Показники дисбіозу та ступеня активності уреази й лізоциму у дітей та підлітків

Група хворих	Ступінь дисбіозу	Уреаза мкмоль/хв/л	Лізоцим у.о./л
Контроль	1,00	4,5±0,84	15,1±1,39
Основна	2,91	9,43±2,34*	10,62±1,68*

Примітка: * – вірогідність змін (p<0,05) порівняно з контролем.

Клінічні спостереження свідчать, що при хронічних гепатитах й інших хворобах органів травлення, виникають різноманітні запальні та запально-деструктивні зміни у тканинах пародонту і СОПР, ступінь вираженості яких залежить від форми, тяжкості та тривалості перебігу основного захворювання (Гажва С.І. і співавт., 2013) [20]. Це пояснюється морфофункціональною та нервово-рефлекторною єдністю усього травного тракту.

Доведено, що захворювання ротової порожнини супроводжуються посиленням не тільки активності ліпопероксидації та ендогенної інтоксикації, а й збільшенням рівня імуноглобулінів у крові та ПР. Підвищується фагоцитарна активності лейкоцитів, зростає кількості циркулюючих імунних комплексів та цитокінів, що завжди призводить до структурних змін слизової оболонки (СО). Адже СО, перш за все дихальних шляхів та ШКТ, є основним місцем контакту із зовнішнім середовищем та всіма можливими патогенними чинниками [10,12,21].

Так, Tada A and Senpuku H. 2021, визначили провідну роль системи місцевого імунітету в забезпеченні захисного бар'єру на СОПР від негативного впливу бактерій, вірусів, токсинів, алергенів та інших речовин [22]. Тривалий контакт з мікроорганізмами викликає сенсибілізацію організму з подальшим зниженням реактивності. Доведений опосередкований механізми дії sIgA через систему активації фагоцитів з подальшим лізисом патогенних мікроорганізмів [19, 23, 24]. Дані дослідження теж підтвердили цей факт.

В результаті дослідження встановлено зменшення концентрації секреторного sIgA в 1,27 рази (96,15±17,57) та підвищення концентрації інших імуноглобулінів, а саме IgA - в 2,15 рази (4,06±0,82), IgG - в 1,35 рази (2,58±0,6), IgM - в 1,4 рази (4,65±0,47) в дітей та підлітків з хронічними гепатитами у порівнянні з контрольною групою (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Вміст імуноглобулінів у змішаній слині дітей основної й контрольної груп

Групи	sIg A	Ig A	Ig G	Ig M
Контроль, мг/л	122,4± ±10,02	1,89± ±0,39	1,91± ±0,3	3,32± ±0,56
Дослідна, мг/л	96,15± ±17,57*	4,06± ±0,82*	2,58± ±0,6*	4,65± ±0,47*

Примітка: * – вірогідність змін (p<0,05) порівняно з контролем.

Причиною зниження рівня sIg A вважають активацію дії мікробних гідролаз, які можуть розщеплювати димерну форму IgA, що підтверджується високим рівнем дисбіозу в порожнини ротова дітей, хворих на хронічний гепатит. Підвищений рівень інших імуноглобулінів напевне пов'язаний з механізмами транспорту через епітеліальний бар'єр СОПР, що забезпечує заміщення дефіциту sIg A.

Отримані результати свідчать про наявність дисбіозу в ротовій порожнині дітей та підлітків, хворих на хронічний гепатит, а також про суттєве зменшення продукції факторів місцевого мукозального імунітету (лізоциму й sIgA у ротовій рідині хворих)**.**

Висновки. На розвиток стоматологічної патології у хворих з хворобами ШКТ й печінки істотно впливає мікрофлора, яка порушує захисні механізми і викликає різного роду ушкодження тканин пародонту і СОПР, сприяючи пролонгації імунодепресивних процесів.

Хронічні хвороби печінки достовірно призводять до змін імунобіологічної реактивності організму, а також викликають пригнічення захисних механізмів ротової порожнини та її місцевого імунітету, що характеризується зниженням активності лізоциму і секреторного IgA у ротовій рідині хворих дітей і підлітків.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення мукозального імунітету ротової порожнини у дітей і підлітків з коморбідною патологією та впровадження у практичну охорону здоров'я критеріїв диференційованого підходу до профілактики стоматологічних захворювань у цієї категорії хворих.

References

1. Savychuk NO. Kolonizatsiyna rezystentnist porozhnyny rota [Colonization resistance of the oral cavity]. Ukr med chasopys. 2012;4(90). [Ukrainian]. Available from: http://www.umj.com.ua/article/39590
2. Wilkins LJ, Monga M, Miller AW. Defining Dysbiosis for a Cluster of Chronic Diseases. *Sci Rep*. 2019 Sep 9;9(1):12918. PMID: 31501492. PMCID: PMC6733864. doi: 10.1038/s41598-019-49452-y
3. Brüssow H. Problems with the concept of gut microbiota dysbiosis. *Microb Biotechnol*. 2020 Mar;13(2):423-434. PMID: 31448542. PMCID: PMC7017827. doi: 10.1111/1751-7915.13479
4. Khavkin AI, Ippolitov YuA, Aleshina EO, Komarova ON. Mikrobiota i bolezni polosti rta [Microbiota and oral disease]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2015; 6(118): 78-81. [Russian]
5. Muñoz Aguilera E, Suvan J, Buti J, Czesnikiewicz-Guzik M, Barbosa Ribeiro A, Orlandi M, et al. Periodontitis is associated with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Res*. 2020 Jan 1;116(1):28-39. PMID: 31549149. doi: 10.1093/cvr/cvz201
6. Kolesnikova OV, Radchenko AO. Osoblyvosti proyaviv hastroenterolohichnykh zakhvoryuvan u lyudey starshoho viku [Features of manifestations of gastroenterological diseases in older people]. *Hastroenterolohiya. Hepatolohiya. Koloproktolohiya*. 2020; 1(55): 26-27. [Ukrainian]
7. Denburg MR, Koepsell K, Lee JJ, Gerber J, Bittinger K, Tasian GE. Perturbations of the Gut Microbiome and Metabolome in Children with Calcium Oxalate Kidney Stone Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Jun;31(6):1358-1369. PMID: 32381601. PMCID: PMC7269359.doi: 10.1681/ASN.2019101131
8. Kanner EV, Gorelov AV, Pechkurov DV, Gorelova EA, Maksimov ML, Ermolaeva AS. Mukozalnaya immunnaya sistema pishchevaritelnoho i respiratornoho traktov: vozmozhnosti profilaktiki i lecheniya infektsionnykh zabolevaniy [Mucosal immune system of digestive and respiratory tracts: possibilities of prevention and treatment of infectious diseases]. *Med Sovet*. 2019;(11):100-107. [Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-100-107
9. Zaura E, Brandt BW, Buijs MJ, Emingil G, Ergüz M, Karapinar DY, et al. Dysbiosis of the Oral Ecosystem in Severe Congenital Neutropenia Patients. *Proteomics Clin Appl*. 2020 May;14(3):e1900058. PMID: 32026584. PMCID: PMC7317524. doi: 10.1002/prca.201900058
10. Bilello J, Okereke I. Impact of Environmental and Pharmacologic Changes on the Upper Gastrointestinal Microbiome. *Biomed.* 2021;9(6):617. PMID: 34072493. PMCID: PMC8229529. doi: 10.3390/biomedicines 9060617
11. Lutskaya IK. Proyavleniya na slizistoy obolochke polosti rta zabolevaniy vnutrennikh organov i SPIDa [Manifestations on the oral mucosa of the oral cavity of internal organs and AIDS]. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorove*. 2013;2:75-81. [Russian]
12. Lyubchenko O, Severyn L. Biochemical parameters of oral fluid in infants with respiratory system diseases (RSD). *ScienceRise: Med Sci*. 2019;29(2):41-4. doi: 10.15587/2519-4798.2019.161854
13. Khmil EV, Khmil DA. Terapevticheskaya effektivnost tsikloferona v lechenii retsidiviruyushchego gerpeticheskogo stomatita u podrostkov [Therapeutic Efficiency of Cyclopheron in Treating Recurrent Herpesistic Stomatitis in Adolescents]. *Ukr Zh Med Biol Sport*. 2018;4(13):156-160. [Russian]. doi: 10.26693/jmbs03.04.156
14. Levitskiy AP, Makarenko OA, Selivanskaya IA. *Fermentativnyy metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skrininga pro- i prebiotikov* [Enzymatic method for determining the dysbiosis of the oral cavity for screening of pro- and prebiotics]. Metod. rekomendatsii. K: GFTs; 2007. 26 s. [Russian]
15. *Instruktsiya po primeneniyu nabora reagentov dlya immuno-fermentnogo opredeleniya sekretornogo IgA A v biologicheskikh zhidkostyakh «Sekretornyy IgA-IFA»* [Instructions for the use of a set of reagents for the Immuno-enzyme definition of secretory IgA and in the biological fluids “Secretor IGA-IFA”]. M: Khema-medica; 2013. 17 s. [Russian]
16. Moskalenko VF. *Biostatistika* [Biostatistics]. K: Kniga plyus; 2009. 256 s. [Russian]
17. Romano F, Perotto S, Castiglione A, Aimetti M. Prevalence of periodontitis: misclassification, under-recognition or over-diagnosis using partial and full-mouth periodontal examination protocols. *Acta Odontol Scand*. 2019;77(3):189-196. PMID: 30623706. doi: 10.1080/00016357.2018.1535136
18. Bostanci N, Mitsakakis K, Afacan B, Bao K, Johannsen B, Baumgartner D, et al. Validation and verification of predictive salivary biomarkers for oral health. *Sci Rep*. 2021 Mar 19;11(1):6406. PMID: 33742017. PMCID: PMC7979790. doi: 10.1038/s41598-021-85120-w
19. Costa FO, Cortelli SC, Silva TA, Costa AA, Lima RPE, Cortelli JR, et al. Cytokine levels in crevicular fluid associated with compliance during periodontal maintenance therapy. *Clin Oral Investig*. 2 2019 Sep;23(9):3517-3526. PMID: 30539293. doi: 10.1007/s00784-018-2770-x
20. Gazhva SI, Kasumov NS, Kotunova NA. Stomatologicheskiy status patsientov s diffuznymi porazheniyami pecheni [Dental status of patients with diffuse lesions of the liver]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatelskiy zhurnal*. 2016; 12-5(54):72-74. [Russian]
21. Daley TD, Armstrong JE. Oral manifestations of gastrointestinal diseases. *Can J Gastroenterol.* 2007 Apr;21(4):241-4. PMID: 17431513. PMCID: PMC2657699. doi: 10.1155/2007/952673

22. Tada A, Senpuku H. The Impact of Oral Health on Respiratory Viral Infection. *Dent J*. 2021;9(4):43. PMID: 33924596. PMCID: PMC8069613. doi: 10.3390/dj9040043
23. Wu Z, Gong Y, Wang C, Lin J, Zhao J. Association between salivary s-IgA concentration and dental caries: an updated meta-analysi. *Biosci Rep*. 2020 Dec 8;40(12):BSR20203208. PMID: 33289514. PMCID: PMC7755122. doi: 10.1042/BSR20203208
24. Rezende RM, Cox LM, Weiner HL. Mucosal tolerance therapy in humans: Past and future. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2019 Mar 14; 10(51): 20-31. doi: 10.1111/cen3.12500

УДК [616.314:615.24]-053.2

МИКРОБИОЦЕНОЗ И СОСТОЯНИЕ МЕСТНОГО МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА РОТОВОЙ ПОЛОСТИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С БОЛЕЗНЯМИ ПЕЧЕНИ

Хмиль Е. В., Хмиль Д. А., Каськова Л. Ф.,
Силкова А. В., Новикова С. Ч.

Резюме. *Цель исследования* - изучить взаимосвязь между состоянием микробиоценоза ротовой полости и уровнем местного иммунитета у детей и подростков с хроническими заболеваниями печени.

*Материалы и методы***.** Обследовано 45 детей в возрасте от 10 до 16 лет, находившихся на лечении в КП «Городская детская клиническая стоматологическая поликлиника Полтавского городского совета». Все дети были разделены на 2 группы: основная группа - дети и подростки, больные хроническим гепатитом (n = 26) с заболеваниями слизистой оболочки полости рта и пародонта; контрольная группа - дети того же возраста без сопутствующей соматической патологии (n = 20). Во всех группах наблюдения фиксировали состояние гигиены полости рта с помощью индекса OHI-S (Green-Vermillion, 1964) и интенсивность воспалительного процесса в тканях пародонта, которое оценивали по индексу РМА в модификации Parma (1960). Степень дисбиоза в ротовой полости определяли с помощью ферментативного метода А.П. Левицкого по соотношению относительной активности уреазы и лизоцима. Состояние местного иммунитета исследовали по уровню иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG и секреторного иммуноглобулина sIgA.

Результаты. Установлено, что у большинства пациентов, больных хроническим гепатитом было выявлено неудовлетворительное и даже плохое состояние гигиены полости рта, согласно гигиеническому индекса OHI-S Green-Vermillion, в сочетании со средней и тяжёлой степенью гингивита (согласно индекса РМА). Максимально негативные результаты зарегистрированы у детей 9-13 лет. Изучено влияние низкого уровня гигиены ротовой полости детей и подростков с хроническими заболеваниями печени, который сопровождается усилением дисбиоза, что свидетельствует о падении уровня противомикробной защиты, угнетении местного мукозального иммунитета, снижении активности лизоцима и уменьшении содержания секреторного sIgA в ротовой жидкости. Рассмотрен опосредованный механизм действия sIgA через систему активации фагоцитов с последующим лизисом патогенных микроорганизмов.

Вывод. Хронические болезни печени достоверно приводят к изменениям иммунобиологической реактивности организма, а также вызывают угнетение защитных механизмов ротовой полости и ее местного иммунитета, характеризующееся снижением активности лизоцима и секреторного IgA в ротовой жидкости больных детей и подростков.

Ключевые слова: микрофлора, микробиоценоз, дисбиоз, коморбидная патология, мукозальный иммунитет.

UDC [616.314:615.24]-053.2

Microbiocenoses and the State of Local Mucosal Immunity of the Oral Cavity of Children and Adolescents with Liver Diseases

Khmil O. V., Khmil D. O., Kaskova L. F.,
Silkova O. V., Novikova S. Ch.

Abstract. *The purpose of the study* was to study the relationship between the state of the oral cavity microbiocenosis and the level of local immunity in children and adolescents with chronic liver diseases.

Materials and methods. 45 children aged 10 to 16 years, who were treated in the public utility “City Children’s Clinical Dental Hospital of the Poltava City Council” were examined. All children were divided into 2 groups: the main group – children and adolescents with chronic hepatitis (n = 26) with diseases of concomitant oral mucosa and periodontal disease; control group – children of the same age without concomitant somatic pathology (n = 20). In all observation groups, the state of oral hygiene was recorded using the simplified oral hygiene index (Green-Vermillion, 1964) and the intensity of the inflammatory process in the periodontal tissues, which was assessed by the papillary-marginal-alveolar index modified by Parma (1960). The degree of dysbiosis in the oral cavity was determined using the enzymatic method of A. P. Levitsky by the ratio of the

relative activity of urease and lysozyme. The state of local immunity was investigated by the level of immunoglobulins IgA, IgM, IgG and secretory immunoglobulin sIgA.

Results and discussion. It was found that the majority of patients with chronic hepatitis had an unsatisfactory and even poor state of oral hygiene, according to the Green-Vermillion simplified oral hygiene index, in combination with moderate and severe gingivitis (according to the papillary-marginal-alveolar index). The most negative results were registered in children 9-13 years old. The effect of the low level of oral hygiene in children and adolescents with chronic liver diseases, which is accompanied by increased dysbiosis, was studied, which indicates a drop in the level of antimicrobial protection, suppression of local mucosal immunity, a decrease in lysozyme activity and a decrease in the content of secretory sIgA in the oral fluid. The mediated mechanism of sIgA action through the phagocyte activation system with subsequent lysis of pathogenic microorganisms is considered.

Conclusion. Chronic liver diseases reliably lead to changes in the body's immunobiological reactivity, and also cause suppression of the protective mechanisms of the oral cavity and its local immunity, characterized by a decrease in the activity of lysozyme and secretory IgA in the oral fluid of sick children and adolescents.

Keywords: microflora, microbiocenosis, dysbiosis, comorbid pathology, mucosal immunity.

ORCID and contributionship:

Olena V. Khmil : 0000-0001-5390-9099 [A,B,D,C,E,F]
Dmytro O. Khmil : 0000-0002-1003-455X [A,B,C,D]
Luidmyla F. Kaskova : 0000-0003-0855-2865 [B,E,F]
Olena V. Silkova : 0000-0002-2605-204X [C,E,F]
Svitlana Ch. Novikova : 0000-0002-7131-4512 [E,F]

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

CORRESPONDING AUTHOR

Olena V. Khmil
Poltava State Medical University,
Department of Pediatric Therapeutic Stomatology with Prevention of Stomatological Diseases
23, Shevchenko St., Poltava 36011, Ukraine
tel: +380(50)9940900, e-mail: KhmilElena@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/jmbs06.05.322
УДК 616.314.21-073.75:611.314
Шотт Е. В.[1], Походенько-Чудакова И. О.[2]

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ ПРЕМОЛЯРОВ И МОЛЯРОВ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ НА ОСНОВАНИИ КОНУСНО-ЛУЧЕВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

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

Цель работы – на основании конусно-лучевой компьютерной томографии челюстей определить морфологические особенности строения корневых каналов премоляров и моляров верхней челюсти, оценить качество проведенного ранее эндодонтического лечения и частоту встречаемости деструктивных процессов в отдаленные сроки наблюдения.

Объект и методы. Анатомические особенности строения премоляров и моляров верхней челюсти ретроспективно на основании данных конусно-лучевой компьютерной томографии исследованы у 97 пациентов в возрасте 26-71 года. У указанного числа пациентов было исследовано 97 зубов верхней челюсти. В зависимости от принадлежности к сегментам челюсти все зубы пациентов, у которых анализировали анатомические особенности корневых каналов были разделены на 4 группы: первые премоляры – n=6; вторые премоляры – n=15; первые моляры – n=54; вторые моляры – n=22.

Результаты. Исследование морфологии корневых каналов первых и вторых премоляров верхней челюсти статистически достоверных различий по углу наклона корневых каналов, числу корней и корневых каналов не выявило. Анализ морфологии корневых каналов первых и вторых моляров верхней челюсти достоверных различий по углу наклона корневых каналов также не обнаружил. Доля неудовлетворительного эндодонтического лечения в анализируемых группах зубов составила 82,5%. Кроме того, во всех молярах и премолярах верхней челюсти были выявлены деструктивные процессы кости в периапикальной области вне зависимости от качества эндодонтического лечения.

Выводы. Каждый из перечисленных выше результатов, как и все они в совокупности убедительно свидетельствуют о недостаточной эффективности применения только эндодонтического лечения с целью санации очагов хронической одонтогенной инфекции, расположенных в области апексов корней моляров и премоляров верхней челюсти, что во многом обоснованно особенностями анатомического строения последних; о необходимости разработки системы дифференцированного использования хирургических методов лечения для санации очагов хронической одонтогенной инфекции указанной локализации с учетом вариантной анатомии каналов корней премоляров и моляров верхней челюсти.

Ключевые слова: корневые каналы, конусно-лучевая компьютерная томография, верхняя челюсть, премоляры, моляры.

Введение. Одним из ключевых вопросов для стоматологов всех специальностей являются очаги хронической одонтогенной инфекции, что обусловлено значительной распространенностью данной патологии [1, 2]. Ситуацию усугубляет тот факт, что апикальные периодонтиты, кистогранулемы и радикулярные кисты в 65% наблюдений являются причиной развития инфекционно-воспалительных осложнений, в том числе и тяжелых, грозящих летальным исходом [3]. Даже вне обострения наличие таких очагов фокальной инфекции сопровождается сенсибилизации организма пациента, и тем самым способствуют ее генерализации [4].

В последние годы во всем мире большое внимание стали уделять широкому внедрению операций, сохраняющих зуб, выполняемых на амбулаторном хирургическом приеме. В перечне этих вмешательств − давно известные методики: резекция верхушки корня зуба, ампутация корня зуба, гемисекция [5]. Однако врачи редко используют эти операции и достаточно часто удаляют зубы даже в тех ситуациях, когда возможно их сохранение.

С одной стороны, это связано с тем, что традиционно указанные выше методики оперативных вмешательств не имеют научного обоснования, полученного с использованием принципов доказательной медицины для их применения на молярах и на двухкорневых премолярах. С другой стороны, врачи-специалисты часто не выполняют ревизию качества пломбировки корневых каналов в процессе планирования сохраняющей зуб операции,

а ограничиваются только анализом прицельного дентального снимка, визиографии, ортопантомографии, которые не обладают достаточной информативностью [6].

Имеющиеся в специальной литературе немногочисленные публикации, касающиеся рассматриваемого вопроса, несут разрозненную информацию, которая часто весьма противоречива и не имеет систематизации [7].

В тоже время на текущий момент известно, что конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) челюстей является наиболее информативным лучевым исследованием в стоматологии позволяет всесторонне обследовать каждый из зубов и максимально точно дать заключение об эффективности проведенного эндодонтического лечения как в условиях эксперимента [8, 9], так и в клинике [10, 11].

Все представленные аргументы в совокупности обосновывают целесообразность проведения данного исследования и подтверждают его актуальность.

Цель работы – на основании конусно-лучевой компьютерной томографии челюстей определить морфологические особенности строения корневых каналов премоляров и моляров верхней челюсти, оценить качество проведенного ранее эндодонтического лечения и частоту встречаемости деструктивных процессов в отдаленные сроки наблюдения.

Объект и методы исследования. Исследование осуществляли в соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований с поправками (2000, с поправками 2008), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1997). Были приняты все необходимые меры для обеспечения анонимности пациентов [12].

Проведению исследования предшествовало положительное заключение биоэтической комиссии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Анатомические особенности строения премоляров и моляров верхней челюсти ретроспективно на основании данных КЛКТ исследованы у 97 пациентов в возрасте от 26 лет до 71 года (средний возраст составил 51,0±2,1 года). Мужчин было 19 (19,6%), женщин – 78 (80,4%).

У указанного числа пациентов было исследовано 97 зубов (премоляров и моляров) верхней челюсти. При определении анатомических ориентиров использовали сведения специальной литературы [13, 14, 15]. В зависимости от принадлежности к сегментам челюсти все зубы пациентов, у которых анализировали анатомические особенности корневых каналов были разделены на 4 группы (**табл. 1**).

Таблица 1 – Распределение анализируемых зубов пациентов по группам в соответствие с сегментами челюсти

Число зубов, у которых анализировали особенности анатомического строения корневых каналов	**Выделенные группы анализируемых зубов верхней челюсти**			
	Первые премоляры (1.4; 2.4)	**Вторые премоляры (1.5; 2.5)**	**Первые моляры (1.6; 2.6)**	**Вторые моляры (1.7; 2.7)**
N	6 (6,2%)	15 (15,4%)	54 (55,7%)	22 (22,7%)

Все исследуемые зубы были с ранее проведенным эндодонтическим лечением. Анализ морфологического строения корневых каналов осуществляли на основании результатов КЛКТ, выполненной на дентальном компьютерном томографе «Galileos» в программе «Galaxis» по стандартной методике [16]. Учитывали анатомо-топографическое строение корневых каналов зубов, включая угол наклона корневого канала. Принимали во внимание число и морфологию корней, конфигурацию корневых каналов, наличие трансверзальных анастомозов и дополнительных каналов.

Исследование угла наклона корневого канала позволило выделить несколько групп пациентов.

К первой группе отнесли корни, где угол искривления корневого канала был до 140° включительно.

Ко второй группе отнесли клинические ситуации, при которых определяли угол искривления корневого канала от 140,1° до 170°:

– в подгруппу 2.1 включили корни зубов с величиной угла искривления корневого канала от 140,1° до 150°;
– в подгруппу 2.2 – корни зубов с величиной угла искривления корневого канала от 150,1° до 160°;
– в подгруппу 2.3 – корни зубов с величиной угла искривления корневого канала от 160,1° до 170°.

В третью группу вошли корни зубов с величиной угла искривления корневого канала от 170,1° до 179,9°.

На основании данных лучевых методов исследования определяли качество пломбирования корневых каналов [17, 18].

В каждой группе зубов подсчитывали число корней, число корневых каналов, отмечали наличие сращений корней, наличие дополнительных каналов, разветвления корневых каналов, присутствие фактов неудовлетворительного эндодонтического лечения. Определяли величину угла наклона корневого канала для каждого корня.

Данные, полученные при исследовании, обрабатывали на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «Statistika 10.0». Тип распределения количественных признаков определяли с использованием критерия Колмагорова-Смирнова. При отличном от нормального распределения количественных данных производили расчет медианы (Me), 25% (LQ) и 75% (UQ). Анализ статистической значимости различий между зависимыми группами осуществляли с применением критерия Манна-Уитни (U-test). Результаты определяли как статистически значимые при $p<0,05$ [19].

Результаты исследования и их обсуждение. Морфологические особенности первых и вторых премоляров верхней челюсти были исследованы у 21,6% (21) пациентов (3,1% (3) мужчин и 18,6% (18) женщин).

При анализе строения первых премоляров верхней челюсти (n=6) выявлено, что 4 зуба (1.4) были однокорневыми, 2 (2.4) – двухкорневыми. Во всех исследованных зубах отмечено по два корневых канала. Во всех исследованных первых премолярах верхней челюсти дополнительных каналов не выявлено, разветвление корневых каналов отсутствовало. Факты неудовлетворительного эндодонтического лечения имели место у 2,1% (2) пациентов с патологией в 1.4 зубах. Осложнения в виде очагов хронической одонтогенной инфекции в периапикальной зоне присутствовали во всех наблюдениях.

Значение угла искривления корневого канала составило для небного корня – 169,52 (165,15-173,89), для щечного корня – 168,62 (162,57-174,66).

При анализе морфологических особенностей вторых премоляров верхней челюсти (n=15) выявлено, что все они были однокорневыми. Причем 9 зубов имели по одному корневому каналу (1.5 – 4; 2.5 – 5), 6 – по два корневых канала (1.5 – 3; 2.5 – 3). Во всех исследованных зубах 1.5, 2.5 дополнительных каналов не выявлено, разветвление корневых каналов отсутствовало. Факты неудовлетворительного эндодонтического лечения имели место у 10,3% (10) пациентов с патологией 1.5 и 2.5 (4,1% (4) и 6,2% (6), соответственно). Осложнения в виде очагов хронической одонтогенной инфекции в периапикальной зоне присутствовали во всех наблюдениях.

Значение угла наклона корневого канала для однокорневых зубов составило 165,89 (159,53-172,24); для двухкорневых: для небного корня – 162,93 (154,18-171,69), для щечного корня – 167,33 (159,56-175,10).

При сравнительной оценке морфологических особенностей первых и вторых премоляров верхней челюсти достоверных различий по углу наклона корневого канала не выявлено (для небного корня ($p=0,18$); для щечного корня ($p=1,00$)).

Морфологические особенности первых и вторых моляров верхней челюсти проанализированы у 78,3% (76) пациентов (16,5% (16) мужчин и 61,8% (60) женщин). Наиболее многочисленную группу наблюдений составили первые моляры верхней челюсти (n=54). Из исследованных зубов 1.6 три зуба имели два корня, 20 зубов – три корня. Все исследованные первые моляры верхней челюсти справа имели по три корневых канала. Из исследованных первых моляров верхней челюсти слева два зуба имели один корень, два зуба – по два корня, 27 – по три корня. Все исследованные первые моляры верхней челюсти слева имели по три корневых канала.

Сращение щечных корней зубов 1.6 было выявлено в 3 наблюдениях. Дополнительные каналы - в 5 наблюдениях, разветвление корневых каналов отсутствовало. Факты неудовлетворительного эндодонтического лечения зубов 1.6 имели место у 22,7% (22) пациентов, осложнения в виде очагов хронической одонтогенной инфекции в периапикальной зоне имели место во всех наблюдениях.

Сращение щечных корней левых первых моляров верхней челюсти констатировали в 3 наблюдениях. Дополнительные каналы 2.6 выявлены в 17 зубах, разветвление корневых каналов - в 3 зубах. Факты неудовлетворительного эндодонтического лечения 2.6 имели место у 28,9% (28) пациентов. При этом осложнения в виде очагов хронической одонтогенной инфекции в периапикальной зоне присутствовали во всех наблюдениях.

Значение угла наклона корневого канала для зубов 1.6 составило: небный корень – 164,98 (161,81-168,15); щечно-мезиальный корень – 152,07 (147,89-156,25); щечно-дистальный корень – 163,13 (160,07-166,19).

Значение угла наклона корневого канала для зубов 2.6 было: для небного корня - 161,41 (158,27-164,55), для щечно-мезиального корня – 151,10 (147,34-154,86), для щечно-дистального корня – 163,49 (160,52-166,47).

При исследовании анатомических особенностей вторых моляров верхней челюсти (n=22) выявлено, что 6 зубов имели один корень (1.7 - 2, 2.7 - 4); 10 зубов - два корня (1.7 - 5, 2.7 - 5); 6 зубов имели по три корня (1.7 - 2, 2.7 - 4). Все исследованные зубы имели по три корневых канала.

Сращение щечных корней 1.7 зубов имело место у 5 пациентов, 2.7 зубов – в 5 наблюдениях. Дополнительные каналы 1.7 зубов отсутствовали. Дополнительные каналы 2.7 были выявлены у 4 человек. Разветвление корневых каналов 1.7 имело место в 2 наблюдениях, 2.7 зубов – в 6 наблюдениях. Факты неудовлетворительного эндодонтического лечения 1.7 констатировали у 7,2% (7) пациентов, 2.7 – у 11,3% (11) человек. Осложнения в виде очагов хронической одонтогенной инфекции в периапикальной зоне зубов 1.7 и 2.7 были констатированы во всех наблюдениях.

Значение угла наклона корневого канала для зубов 1.7 и 2.7 составило: для небного корня – 156,99 (152,75-161,23), для щечно-мезиального корня – 155,14 (150,37-159,91), для щечно-дистального корня – 164,28 (160,95-167,60).

При сравнительной оценке полученных данных между собой достоверных различий по углу наклона корневых каналов небного, щечно-мезиального (p=0,21) и щечно-дистального (p=0,72) корней выявить не представилось возможным.

Исследование морфологии корневых каналов первых и вторых премоляров верхней челюсти статистически достоверных различий по углу наклона корневых каналов, числу корней и корневых каналов не выявило. Анализ морфологии корневых каналов первых и вторых моляров верхней челюсти достоверных различий по углу наклона корневых каналов также не обнаружил. Данные результаты согласуются и не противоречат сообщениям О. А. Лвинец и соавт. (2017) и М. А. Тоока, Т. Н. Манак (2021) [20, 21].

В тоже время доля и абсолютное число фактов неудовлетворительного эндодонтического лечения в анализируемых группах зубов составила 82,5% (52). При этом в группе премоляров верхней челюсти она равнялась 12,4% по отношению к общему числу проанализированных зубов и 57,1% (12) – к общему числу исследованных премоляров. В группе моляров верхней челюсти эти значения были 70,1% и 89,5% (68), соответственно. Распределение числа неудовлетворительных фактов эндодонтического лечения в зависимости от выделенных групп анализируемых зубов верхней челюсти представлено в **таблице 2**.

При этом следует отметить, что полученные данные в значительной мере превосходят показатели, представленные Е. В. Боровским (1999) [22], что может быть объяснено использованием в данном исследовании наиболее информативного и объективного метода лучевой диагностики – КЛКТ, что соответствует сведениям Е. А. Глуховой, Г. С. Межевикиной (2019) и S. Jain et al. (2019) [23, 24].

Таблица 2 – Распределение числа неудовлетворительных фактов эндодонтического лечения в анализируемых группах зубов верхней челюсти

Группы анализируемых зубов верхней челюсти	Показатель неудовлетворительных фактов эндодонтического лечения	
	Абс. число	в %
Первые премоляры (1.4 и 2.4)	2	33,3%
Вторые премоляры (1.5 и 2.5)	10	66,7%
Первые моляры (1.6 и 2.6)	50	92,6%
Вторые моляры (1.7 и 2.7)	18	81,8%

Примечания: показатель в % вычисляли относительно числа наблюдений в выделенных для анализа группах зубов верхней челюсти (первые премоляры – n=6; вторые премоляры – n=15; первые моляры – n=54; вторые моляры – n=22).

Кроме того, во всех молярах и премолярах верхней челюсти были выявлены деструктивные процессы кости в периапикальной области вне зависимости от качества эндодонтического лечения.

Заключение. Каждый из перечисленных выше результатов, как и все они в совокупности убедительно свидетельствуют: 1) о недостаточной эффективности применения только эндодонтического лечения с целью санации очагов хронической одонтогенной инфекции, расположенных в области апексов корней моляров и премоляров верхней челюсти, что во многом обоснованно особенностями анатомического строения последних; 2) о необходимости разработки системы дифференцированного использования хирургических методов лечения для санации очагов хронической одонтогенной инфекции указанной локализации с учетом вариантной анатомии каналов корней премоляров и моляров верхней челюсти.

Перспектива исследования. Разработка на основании полученных результатов дифференцированного подхода к применению методик сохраняющих зуб операций на многокорневых зубах, позволит уменьшить число соматических осложнений, сократить показатель тяжелых инфекционно-воспалительных осложнений острой одонтогенной инфекции, повысить качество жизни пациентов, обеспечивая сохранение «причинного» зуба как функциональной единицы зубочелюстной системы, что позитивно отразится на оказании специализированной медицинской помощи населению в целом.

References

1. Berezin KA, Grekov AH, Zaripova EM, Starceva EYu. Statisticheskie aspekty izuchenija rasprostranennosti hronicheskogo apikal'nogo periodontita u vzroslogo naselenija [Statistical aspects of studying the prevalence of chronic apical periodontitis in adults]. *Modern Probl Sci Edu*. 2015; 2-1. [Russian]
2. Supiyev TK, Negametzyanov NG, Nurmaganov SB, Ahanov SA. Problema odontogennoj infekcii u detej v Respublike Kazahstan [The problem of child odontogenic infection in the republic of Kazakhstan]. *Bull KazNMU*. 2017; 2: 117-20. [Russian]
3. Weise H, Naros A, Weise C, Reinert S, Hoefert S. Severe odontogenic infections with septic progress – a constant and increasing challenge: a retrospective analysis. *BMC. Oral Health*. 2019; 19: 173. PMID: 31375095. PMCID: PMC6679486. doi: 10.1186/s12903-019-0866-6
4. Surin AV, Pohodenko-Chudakova IO. The informative value of integral intoxication indices in patients with chronic odontogenic sinusitis of maxillary sinus. *Ukr J Med Biol Sport*. 2018; 3(6): 234-9. [Russian]. doi: 10.26693. jmbs03.06.234
5. Varma KM, Chittem J, Satish RK, Kumar MSR, Sajjan GS. A novel approach for restoration of hemisectioned mandibular second molar with modified tunnel restoration: a case report. *J Clin Diagn Res*. 2014; 10(8): ZD07-9. PMID: 25478460. PMCID: PMC4253278. doi: 10.7860/JCDR/2014/9519.4955
6. Berghuis G, Cosyn J, De Bruyn H, Hommez G, Dierens M, Christiaens V. A controlled study on the diagnostic accuracy of panoramic and peri-apical radiography for detecting furcation involvement. *BMC Oral Health*. 2021; 21: 115. PMID: 33711975. PMCID: PMC7953617. doi: 10.1186/s12903-021-01460-z
7. Mostafavi AS, Falahchai SM. Prosthetic rehabilitation of a mandibular root amputated molar using single crown. *J Indian Prosthodont Soc*. 2017; 17(4): 412-6. PMID: 29249887. PMCID: PMC5730917. doi: 10.4103/jips. jips_121_17
8. Petrovskaya VV, Potrakhov NN, Vasil'ev AYu. Cone beam computed tomography in the analysis of endodontic treatment of teeth (in an experiment). *J Radiol Nucl Med.* 2019; 100(2): 89-94. [Russian]. doi: 10.20862/0042-4676-2019-100-2-89-94
9. Faraj BM. Estimation accuracy of root canal curvatures from different dental diagnostic imaging techniques: an in vitro experimental study. *Biomed Res Int*. 2021; 2021: 6699635. PMID: 33511210. PMCID: PMC7822666. doi: 10.1155/2021/6699635
10. Razumova SN, Bargo AS, Hayder B, Khaskhanova LM, Bragunova RM. Assessment of the results of endodontic treatment of teeth. *Endodontija Today*. 2020; 18(1): 27-30. [Russian]. doi: 10.36377/1683-2981-2020-18-1-27-30
11. Bhandi Sh, Mashyakhy M, Abumelha AS, Alkahtany MF, Jamal M, Chohan H, et al. Complete obturation-cold lateral condensation vs. thermoplastic techniques: a systematic review of micro-CT studies. *Materials*. 2021; 14(14): 4013. PMID: 34300930. PMCID: PMC8304925. doi: 10.3390/ma14144013
12. Drygin AN, Cheprakova VA, Tsygan VN. Jeticheskaja jekspertiza medicinskih nauchno-issledovatel'skih rabot [Ethical examination of medical research papers]. *Rus Biomed Res*. 2018; 3(3): 42-4. [Russian]
13. Gajvoronskaja MG, Gajvoronskij IV. *Funkcional'no-klinicheskaja anatomija zubocheljustnoj sistemy: ucheb posobie* [Functional and clinical anatomy of the dental system: textbook]. SPb: SpetsLit; 2016. [Russian]
14. Blinov VS, Kartashov MV, Zholudev SE, Zornikova OS. Ocenka vozmozhnostej konusno-luchevoj komp'juternoj tomografii v diagnostike kanal'no-kornevoj sistemy premoljarov verhnej i nizhnej cheljustej [Estimation of the cone-beam computed tomography in diagnostics of the premolar root system anatomy of the mandible and maxilla]. *Actual Probem Dent*. 2018; 12(3): 3-9. [Russian]. doi: 10.18481/2077-7566-2016-12-3-3-9
15. Stošic N, Dačic S, Ranđelovic M, Jovančic A, Đorđevic I, Cvetkovic M, et al. Morphometric analysis of the upper premolars. *Acta Facult Med Naiss*. 2016; 33(1): 23-9. doi: 10.1515/afmnai-2016-0003
16. Mel'nichenko JuM, Savrasova NA, Matveev AM, Kabak SL, Mahtiev RS. *Metod analiza dannyh konusno-luchevoj komp'juternoj tomografii v jendodontii: instrukcija po primeneniju* [The method of analyzing the data of cone-beam computed tomography in endodontics: instructions for use]. Minsk: BSMU; 2014. [Russian]
17. Belova NM, Polevaya NP, Eliseeva NB. Neudachi jendodonticheskogo lechenija i ih profilaktika [Failures of endodontic treatment and their prevention]. *Med Alfavit.* 2019; 1(5): 12-22. [Russian]. doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-5(380)-12-22
18. Santos-Junior AO, Pinto L, De C, Mateo-Castillo JF, Pinheiro CR. Success or failure of endodontic treatments: A retrospective study. *J Conserv Dent*. 2019; 22(2): 129-32. PMID: 31142980. PMCID: PMC6519185. doi: 10.4103/JCD.JCD_507_18
19. Carik GN, Poljanskaja IA, Ivojlov VM, Citko EA, Aleshina AA, Tkacheva ES, et al. *Informatika i medicinskaja statistika* [Computer science and medical statistics]. M: GEOTAR-Media; 2017. [Russian]
20. Levenets OL, Alyamovskiy VV, Levenets AA, Ovchinnikova SA. Issledovanie krivizny osnovnyh i dopolnitel'nyh kornevyh kanalov moljarov verhnej cheljusti [Evalution of main and additional root canal in maxillary molars]. *Stomatologiya*. 2017; 96(2): 20-4. [Russian]. PMID: 28514342. doi: 10.17116/stomat201796220-24

21. Tooka MA, Manak TN. Indeksnaja ocenka krivizny kornevyh kanalov zubov [Index assessment of curvature of the root canals of the teeth]. *Sovr Stom*. 2021; 2: 80-5. [Russian]
22. Orekhova LYu, Osipova VA, Barmasheva AA, Khudovekova ES. Osobennosti jendodonticheskogo lechenija premoljarov so slozhnoj sistemoj kornevyh kanalov [Particular endodontic treatment of the premolars with multiple root system. Part I]. *Endodontics Today*. 2010; 8(3): 50-3. [Russian]
23. Glukhova EA, Mezhevikina GS. Kliniko-laboratornoe obosnovanie jefektivnosti jendodonticheskogo lechenija [Clinical and laboratory substantiation of efficiency endodontic treatment]. *Sci Young (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7(2): 294-300. [Russian]. doi: 10.23888/HMJ201972294-300
24. Jain S, Choudhary K, Nagi R, Shukla S, Kaur N, Grover D. New evolution of cone-beam computed tomography in dentistry: Combining digital technologies. *Imaging Sci Dent*. 2019; 49(3): 179-90. PMID: 31583200. PMCID: PMC6761063. doi: 10.5624/isd.2019.49.3.179

УДК 616.314.21-073.75:611.314

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ КОРЕНЕВИХ КАНАЛІВ ПРЕМОЛЯРІВ І МОЛЯРІВ ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ НА ПІДСТАВІ КОНУСНОЇ-ПРОМЕНЕВОЇ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ

Шотт Е. В., Походенько-Чудакова И. О.

Резюме. *Мета роботи* – на підставі конусно-променевої комп'ютерної томографії щелеп визначити морфологічні особливості будови кореневих каналів премолярів і молярів верхньої щелепи, оцінити якість проведеного раніше ендодонтичного лікування і частоту зустрічаємості деструктивних процесів у віддалені терміни спостереження.

Об'єкт та методи. Анатомічні особливості будови премолярів і молярів верхньої щелепи ретроспективно на підставі даних конусно-променевої комп'ютерної томографії досліджені у 97 пацієнтів у віці 26-71 року. У вказаного числа пацієнтів було досліджено 97 зубів верхньої щелепи. Залежно від приналежності до сегментів щелепи всі зуби пацієнтів, у яких аналізували анатомічні особливості кореневих каналів були розділені на 4 групи: перші премоляри – n=6; другі премоляри – n=15; перші моляри – n=54; другі моляри – n=22.

Результати. Дослідження морфології кореневих каналів перших і других премолярів верхньої щелепи статистично достовірних відмінностей за кутом нахилу кореневих каналів, числу коренів і кореневих каналів не виявило. Аналіз морфології кореневих каналів перших і других молярів верхньої щелепи достовірних відмінностей за кутом нахилу кореневих каналів також не виявив. Частка незадовільного ендодонтичного лікування в аналізованих групах зубів склала 82,5%. Крім того, у всіх молярах і премолярах верхньої щелепи були виявлені деструктивні процеси кістки в періапікальній області незалежно від якості ендодонтичного лікування.

Висновки. Кожен з перерахованих вище результатів, як і всі вони в сукупності переконливо свідчать: про недостатню ефективність застосування тільки ендодонтичного лікування з метою санації вогнищ хронічної одонтогенної інфекції, розташованих в області апексів коренів молярів і премолярів верхньої щелепи, що багато в чому обгрунтовано особливостями анатомічної будови останніх; про необхідність розробки системи диференційованого використання хірургічних методів лікування для санації вогнищ хронічної одонтогенної інфекції зазначеної локалізації з урахуванням варіантної анатомії каналів коренів премолярів і молярів верхньої щелепи.

Ключові слова: кореневі канали, конусно-променева комп'ютерна томографія, верхня щелепа, премоляри, моляри.

UDC 616.314.21-073.75:611.314

Morphological Features of the Structure of the Root Canals of Premolars and Molars of the Upper Jaw on the Basis of Cone-Beam Computed Tomography

Shott E. V., Pohodenko-Chudakova I. O.

Abstract. The key issue for dentists of all specialties is the fight against foci of chronic odontogenic infection. Much attention is paid to the introduction of operations that preserve teeth performed at an outpatient surgical appointment, but specialists rarely use them and often remove teeth.

The purpose of the study is to determine the morphological features of the structure of the root canals of the premolars and molars of the upper jaw on the basis of cone-beam computed tomography of the jaws, to assess the quality of previously performed endodontic treatment and the frequency of destructive processes in the long-term follow-up.

Materials and methods. Anatomical features of the structure of the premolars and molars of the upper jaw were retrospectively studied on the basis of cone-beam computed tomography data in 97 patients aged 26-71

years. 97 teeth (premolars and molars) of the upper jaw were examined in this number of patients. Depending on the belonging to the jaw segments, all the teeth of patients whose anatomical features of the root canals were analyzed, were divided into 4 groups: the first premolars – n=6; the second premolars – n=15; the first molars – n=54; the second molars – n=22.

Results and discussion. The study of the morphology of the root canals of the first and second premolars of the upper jaw did not reveal statistically significant differences in the angle of inclination of the root canals, the number of roots and root canals. The analysis of the morphology of the root canals of the first and second molars of the upper jaw also found no significant differences in the angle of inclination of the root canals. At the same time, the share of unsatisfactory endodontic treatment in the analyzed groups of teeth was 82.5%. In addition, destructive bone processes in the periapical region were detected in all molars and premolars of the upper jaw, regardless of the quality of endodontic treatment.

Conclusion. Each of the above results as well as all of them together, convincingly demonstrate: 1) insufficient effectiveness of the use of endodontic treatment alone in order to sanitize the foci of chronic odontogenic infection located in the apices of the roots of the molars and premolars of the upper jaw which is largely justified by the features of the anatomical structure of the latter; 2) the need to develop a system of differentiated use of surgical methods of treatment for the rehabilitation of foci of chronic odontogenic infection of the specified localization, taking into account the variant anatomy of the root canals of the premolars and molars of the upper jaw.

Keywords: root canals, cone-beam computed tomography, upper jaw, premolars, molars.

ORCID and contributionship:
Egor V. Shott : 0000-0002-0520-1595 [B,C,D,E]
Irina O. Pohodenko-Chudakova: 0000-0002-0353-0125 [A,D,F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Irina O. Pohodenko-Chudakova
Belarusian State Medical University,
Oral Surgery Department
apt. 63, 9-1/, Kosmonavtov St., Minsk 220116, Republic of Belarus
tel: +375296440720, +375173050244, e-mail: ip-c@yandex.ru

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.05.329
УДК 618:340.66
Бабкіна О. П. [1,2]

ЗАПОБІГАННЯ ДЕФЕКТІВ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ В АКУШЕРСТВІ ТА БЕЗПЕКА ПАЦІЄНТІВ

[1]Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
[2]Київське міське клінічне бюро судово-медичної експертизи, Україна

Питання про визначення неналежного виконання своїх професійних обов'язків медичними працівниками внаслідок недбалого та несумлінного ставлення до професійних обов'язків, що призводить до тяжких наслідків, в тому числі летальних, у пацієнтів залишається відкритим. Для вирішення даних питань відкриваються кримінальні провадження, які вноситься до Єдиного реєстру досудових розслідувань за ознаками кримінального правопорушення, передбаченого ч. 1 ст. 140 КК України.

Метою роботи було проведення аналізу ситуації з надання якості медичної допомоги лікарями-акушер-гінекологами та аналіз і синтез дефектів, виявлених при проведенні судово-медичних експертиз.

Матеріал та методи. В ході дослідження вивчені та проаналізовані 30 випадків надання медичної допомоги лікарями акушер-гінекологами, проведений аналіз виявлених дефектів в наданні медичної допомоги.

Результати. В результаті проведеного аналізу було встановлено, що медична допомога в більшості випадків лікарями-акушер-гінекологами надається якісно, відповідно до загальноприйнятих рекомендацій. Проте при проведенні судово-медичних експертиз дефекти в наданні медичної допомоги все ж таки спостерігалися як при організації медичної допомоги, так і дефекти в діагностиці, лікуванні і профілактиці. Це можуть бути як дефекти у вигляді бездіяльності лікаря, так і дефекти у вигляді виконання дії, яка показана, але виконана невірно лікарем при наданні медичної допомоги. В 22% при наданні медичної допомоги вагітним нами були виявлено наявність дефектів (у вигляді бездіяльності лікаря), які призвели до тяжких наслідків. Проте, слід зауважити, що дані випадки носять несистемний характер і, скоріш, є винятком із загальної практики.

Висновки. В подальшому для запобігання виникнення дефектів в наданні медичної допомоги необхідно своєчасне виявлення дефектів та їх аналіз, проведення лікарських консиліумів, клінічних конференцій, безперервне професійне навчання лікарів, що значно покращить надання медичної допомоги в акушерстві.

Ключові слова: медична допомога, дефекти, безпека пацієнтів, акушерство.

Вступ. На сьогоднішній день відзначається збільшення звернень громадян до правоохоронних органів з приводу неналежного виконання своїх професійних обов'язків медичними працівниками внаслідок недбалого та несумлінного ставлення до професійних обов'язків, що призводить до тяжких наслідків у пацієнтів [1, 2]. В даних випадках відкривається кримінальне провадження, що вноситься до Єдиного реєстру досудових розслідувань за ознаками кримінального правопорушення, передбаченого ч. 1 ст. 140 КК України [3]. Для з'ясування обставин, що мають значення для кримінального провадження, щодо встановлення наявності/відсутності дефектів в надані медичної допомоги, а також встановлення причинно-наслідкового зв'язку між виявленими дефектами при наданні допомоги медичними працівниками та настанням тяжких наслідків для пацієнта потрібні спеціальні знання, тому виникає необхідність у проведенні судово-медичних експертиз.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) на сьогоднішній день у світі від 2 до 10 % пацієнтів стаціонарів під час отримання медичної допомоги отримують шкоду здоров'ю, в тому числі і з настанням тяжких і летальних наслідків. За даними науковців ненавмисна шкода пацієнтам займає третє місце серед причин смерті у світі, при цьому у 83 % інцидентів небезпеки пацієнтів можна було б запобігти. Від початку реформування системи охорони здоров'я в Україні з 2012

до 2019 року через недооцінку питань безпеки у вітчизняних медичних закладах додатково померло 267963 пацієнти наслідки. ВООЗ підкреслено, що більшість життів матерів і дітей можна врятувати за умови надання безпечної та якісної допомоги кваліфікованими медичними працівниками, які працюють у сприятливих умовах [4-7]. Однією з медичних спеціальностей, при яких найчастіше зустрічаються випадки неналежного виконання професійних обов'язків, є акушерство-гінекологія [8, 9]. Загальновідомо, що дефект надання медичної допомоги - це неналежне здійснення діагностики, лікування, профілактики, реабілітації хворого, організації медичної допомоги, яке призвело або могло призвести до несприятливого результату медичного втручання [10, 11]. На превеликий жаль, на сьогоднішній час дефекти в наданні медичної допомоги лікарями акушер-гінекологами спостерігаються. Причинами дефектів в наданні медичної допомоги можуть бути наступні: недостатня кваліфікація медичних працівників, неповне обстеження хворого, недоліки в діагностиці, лікуванні, профілактиці, недоліки в організації лікувального процесу, тощо.

Метою дослідження було проведення аналізу ситуації з надання якості медичної допомоги лікарями-акушер-гінекологами та аналіз і синтез дефектів, виявлених при проведенні судово-медичних експертиз.

Матеріал та методи дослідження. В ході дослідження вивчені та проаналізовані 30 випадків надання медичної допомоги лікарями акушер-гінекологами (індивідуальні карти вагітної та породіллі, історії пологів, карти розвитку новонароджених, тощо), проведений аналіз виявлених дефектів в наданні медичної допомоги.

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

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті проведеного нами аналізу було виявлено, що медична допомога в більшості випадків надається якісно, відповідно до загальноприйнятих рекомендацій. Проте, при проведенні судово-медичних експертиз дефекти в наданні медичної допомоги все ж таки спостерігаються. Дефект надання медичної допомоги - це неналежне здійснення діагностики, лікування, профілактики, реабілітації хворого, організації медичної допомоги, яке призвело або могло призвести до несприятливого результату медичного втручання.

Кейс. В пологовий будинок була доставлена гр. А., у якій при огляді під час госпіталізації лікарем була обрана тактика ведення пологів та подальшого розродження через природні статеві шляхи і залишення вагітної на II рівні перинатальної допомоги. При цьому в медичній документації, що відображала перебіг вагітності гр. А., малися дані, які свідчили про обтяжений акушерський анамнез (V вагітність, ангіопатія сітківки, варикозне розширення вен нижніх кінцівок та органів малого тазу, лейоміома матки, анатомічно вузький таз I ступеню, загроза викидня у 14 тижнів вагітності, крайове передлежання плаценти, тощо) та, відповідно, могли негативно вплинути на перебіг вагітності і пологів.

У відділенні гр. А. з моменту госпіталізації до моменту пологів перебувала 6 діб. Слід додати, що за весь час перебування у відділенні гр. А. не був проведений допологовий консиліум вагітної групи ризику. Важливим аспектом також є відсутність інформаційної відмови пацієнтки гр. А. в індивідуальній карті вагітної і породіллі та історії пологів від госпіталізації на III рівень перинатальної допомоги. Будь-якої інформації про ознаки порушення життєдіяльності плода до початку пологової діяльності в історії пологів не зафіксовано. В медичній документації є дані про наявність «дещо зеленуватого кольору навколоплодових вод, які відійшли». Проте відсутні дані про спостереження та акушерське обстеження (кожні 2 години), а саме: при початку родової діяльності відсутні дані про безперервне динамічне кардіомоніторінгове спостереження за станом плода (протягом усього першого періоду пологів перед розродженням) і скоротливою діяльністю матки. Проведення вагінального дослідження гр. А. проводилося більш ніж через 4 години.

Після початку пологів лікарями через тривалий час було діагностовано неправильне (розгинальне) передлежання і встановлення голівки, виникнення клінічної невідповідності між головкою плода і тазом матері, значне встановлення лобної частини голівки в таз матері, перерозтягнення нижнього сегменту матки. В подальшому, тільки через годину після виявлення ускладнень була розпочата операція кесарева розтину. На шосту добу гр. А. народила живу дитину з ознаками тяжкої асфіксії і оцінкою по шкалі Апгар на 1-й хвилині 1 (один) бал внаслідок проблем, що виникли під час пологів.

Що стосується встановлення в даному випадку *наявності/відсутності дефектів* надання медичної допомоги, можна визначити наступне: по-перше, вищевказаний обтяжений акушерський анамнез був показанням для госпіталізації на III рівень перинатальної допомоги, що не було зроблено. В даному випадку залишення вагітної на II рівні перинатальної допомоги не відповідало загальноприйнятим вимогам для вагітних з високим

ступенем прогнозованого перинатального і акушерського ризику через недооцінення факторів ризику згідно до яких необхідно проведення госпіталізації вагітної на вищий рівень допомоги.

По-друге, з початком пологової діяльності відсутнє необхідне ретельне спостереження та акушерське обстеження (кожні 2 години), в тому числі безперервне динамічне кардіомоніторінгове спостереження за станом плода і скоротливою діяльністю матки при наявності даних про навколоплодові води, забарвлені меконієм.

По-третє, несвоєчасно проведене вагінальне дослідження, (більш ніж через 4 години), призвело до несвоєчасної діагностика неправильного (розгинального) передлежання і встановлення голівки, через неправильну тактику спостереження за пацієнткою, яку обрали лікарі після початку пологів (лобне встановлення голівки можна було своєчасно діагностувати в пологах після розкриття шийки матки на 4-6 см і більше).

В четверте, не проведення перегляду/корегування акушерської тактики обумовило запізнілу діагностику лобного передлежання плода, виникнення клінічної невідповідності між головкою плода і тазом матері, значне встановлення лобної частини голівки в таз матері, перероздягнення нижнього сегменту матки та необхідність проведення операції кесарева розтину.

В п'яте, при наявності даних про «дещо зеленуватий колір навколоплодових вод, які відійшли (що є показником внутрішньоутробної гіпоксії плоду)» не було проведено: безперервне динамічне кардіомоніторінгове спостереження за станом плода і скоротливою діяльністю матки; спостереження та акушерське обстеження (кожні 2 години); при фіксації патологічних змін у плоду термінове розродження шляхом кесарева розтину.

Таким чином, враховуючи вищевикладене, можна стверджувати про наявність дефектів (у вигляді бездіяльності лікаря) в наданні медичної допомоги гр. А. - не проведення необхідних клініко-інструментальних обстежень (відсутність кардіомоніторінгового спостереження за станом плода протягом усього першого періоду пологів перед розродженням, відсутність реєстрації скоротливої діяльності матки, відсутність акушерського обстеження кожні 2 години), що і стало причиною несвоєчасного встановлення правильного клінічного діагнозу (лобне передлежання плода з виникненням клінічної невідповідності між розмірами голівки плоду і тазу матері, зі значним встановленням голівки в таз із перероздягненням нижнього сегменту матки), і, відповідно, несвоєчасного проведення розродження шляхом кесарева розтину. Несвоєчасне проведення розродження шляхом кесарева розтину (при лобному передлежанні плоду з виникнення клінічної невідповідності між розмірами голівки плоду і тазу матері, зі значним встановленням голівки в таз із перероздягненням нижнього сегменту матки), стало причиною розвитку важкої асфіксії плоду в пологах. Між настанням в даному випадку таких наслідків як народження дитини в стані тяжкої асфіксії та вищевказаними дефектами в наданні медичної допомоги, існує прямий причинно-наслідковий зв'язок.

Вищенаведене свідчить про те, що на сьогоднішній час дефекти в наданні медичної допомоги лікарями акушер-гінекологами спостерігаються. Причинами дефектів в наданні медичної допомоги можуть бути наступні: недостатня кваліфікація медичних працівників, неповне обстеження хворого, недоліки в діагностиці, профілактиці, недоліки в організації лікувального процесу, тощо. Дефекти при наданні медичної допомоги спостерігаються як при організації медичної допомоги (порушення в лікувально-профілактичному закладі правил, норм і порядку надання медичної допомоги, які регламентовані наказами Міністерства охорони здоров'я України, положеннями, інструкціями та іншими нормативними документами), коли, наприклад, лікарі акушер-гінекологи при наявності даних про обтяжений акушерський анамнез вагітних з високим ступенем прогнозованого перинатального і акушерського ризику своєчасно не скеровують вагітних на III (вищий) рівень перинатальної допомоги; залишають вагітну на II рівні перинатальної допомоги, що не відповідає загальноприйнятим вимогам, так і дефекти в діагностиці, лікуванні і профілактиці. Дефекти діагностики - помилкове або несвоєчасне виявлення патологічного процесу у хворого на різних етапах надання медичної допомоги. Дефекти лікування - неякісне лікування, що збільшило розвиток наявної патології або призвело до іншого несприятливого наслідку [12-14]. Це можуть бути як дефекти у вигляді бездіяльності лікаря, так і дефекти у вигляді виконання дії, яка показана, але виконана невірно лікарем при наданні медичної допомоги. В 22% нами були виявлено наявність дефектів (у вигляді бездіяльності лікаря) в наданні медичної допомоги, які призвели до тяжких наслідків. Наприклад, зафіксовано декілька випадків, коли з початком пологової діяльності за вагітними відсутнє необхідне ретельне спостереження та акушерське обстеження, в тому числі безперервне динамічне кардіомоніторінгове спостереження за станом плода і скоротливою діяльністю матки при наявності даних про навколоплодові води, забарвлених меконієм; несвоєчасно проведене вагінального дослідження, що призводило до несвоєчасної діагностики неправильного передлежання і встановлення голівки. Неправильна тактика спостереження за пацієнткою, яку

обирають лікарі після початку пологів, а також не проведення перегляду/корегування акушерської тактики обумовлює запізнілу діагностику лобного передлежання плода, виникнення клінічної невідповідності між головкою плода і тазом матері, значне встановлення лобної частини голівки в таз матері, перерозтягнення нижнього сегменту матки; виникає тривалий термін між виявленням ускладнень і початком операції кесарева розтину (до години після виявлення ускладнень).

Всі вищенаведені фактори при операції кесарева розтину призводять до ускладнень як під час проведення операції (розрив матки, значна кровотеча, важка асфіксія плода), так у ранньому післяопераційному періоді (геморагічний шок) та пізньому післяопераційному періоді (метроендометрит, неспроможність швів на матці з подальшим її видаленням, тощо). В даних випадках, про проведенні судово-медичних експертиз можна стверджувати про наявність дефектів (у вигляді бездіяльності лікаря) в наданні медичної допомоги вагітним – не проведення необхідних клініко-інструментальних обстежень, що стає причиною несвоєчасного встановлення правильного клінічного діагнозу і, відповідно, несвоєчасного проведення розродження шляхом кесарева розтину. Несвоєчасне проведення розродження шляхом кесарева розтину доволі часто стає причиною розвитку важкої асфіксії плоду в пологах, виникнення розриву матки по ходу операційного розрізу з розвитком крововтрати та шоку. Своєчасна повна оцінка факторів ризику і своєчасне проведення оперативного втручання визначає благоприємний перебіг пологів. Для запобігання виникнення дефектів в наданні медичної допомоги необхідно своєчасне виявлення дефектів та їх аналіз, проведення лікарських консиліумів, клінічних конференцій, безперервне професійне навчання лікарів, що значно покращить надання медичної допомоги в акушерстві [15-18].

Висновки. Таким чином, проблема неналежного виконання своїх професійних обов'язків лікарями-акушер-гінекологами, недбалого та несумлінного ставлення до своїх професійних обов'язків залишається актуальною. Нажаль, ми продовжуємо спостерігати наявність дефектів (у вигляді бездіяльності лікаря або у вигляді виконання дії, яка показана, але виконана невірно) в наданні акушерської допомоги. Проте, слід зауважити, що дані випадки носять несистемний характер і, скоріш, є винятком із загальної практики.

Перспективи подальших досліджень. Своєчасне виявлення дефектів, їх аналіз, синтез, корегування допоможуть значно покращити якість надання медичної допомоги та забезпечити безпеку пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерело фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

References

1. Stepanenko A. Kontrol yakosti medychnoi dopomohy v Ukraini [Quality control of medical care in Ukraine]. 2017. [Ukrainian]. Available from: https://www.vz.kiev.ua/kontrol-yakosti-medychnoyi-dopomogy-v-ukrayinigolyj-korol/
2. Likarska pomylka i yak z neyu borotysya [Medical error and how to deal with it]. [Ukrainian]. Available from: http://galinfo.com.ua/articles/likarska_pomylka_i_yak_z_neyu_borotysya_12 5439.html
3. Kryminalnyi kodeks Ukrainy [Criminal Code of Ukraine]. [Ukrainian]. Available from: https://ips.ligazakon.net/document/T012341?an=910451
4. Yavorskyi OP, Skaletskyi YuM, Omelchuk ST. Bezpeka patsiyentiv v konteksti bezpechnoho likarnyanoho seredovyshcha [Safety of patients in the context of a safe hospital environment]. *Materialy Naukovo-praktychnoi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu do Vsesvitnoho dnya bezpeky patsiyentiv 2021 roku.* K: MVTs «Medinform»; 2021. s. 39-41. [Ukrainian]
5. WHO. Data and statistics. Available from: https://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/patient-safety/data-and-statistics
6. MOZ Ukraine. Shchoroku 17 veresnya vidznachayut Vsesvitniy den bezpeky patsiyentiv [Each year 17 September celebrate the World Safety Day of Patients]. [Ukrainian]. Available from: https://moz.gov.ua/article/news/schoroku-17-veresnja-vidznachajut-vsesvitnij-den-bezpeki-pacientiv
7. WHO. World Patient Safety Day . Available from: https://www.who.int/campaigns/world-patient-safety-day/2021
8. Hnatko OP, Tsemashko SV. Orhanizatsiyni zakhody v otsintsi ta kontroli upravlinnya za yakistyu medychnoi dopomohy v polohovomu statsionari [Organizational measures in assessing and controlling the quality of medical care in the maternity hospital]. *Materialy Naukovo-praktychnoi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu do Vsesvitnoho dnya bezpeky patsiyentiv 2021 roku.* K: MVTs «Medinform»; 2021. s. 24-25. [Ukrainian]
9. Babkina OP, Zosimenko VV. Ekspertna otsinka defektiv nadannya medychnoi dopomohy v akusherstvi [Expert evaluation of defects in the provision of medical care in obstetrics]. *Materialy Naukovo-praktychnoi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu do Vsesvitnoho dnya bezpeky patsiyentiv 2021 roku.* K: MVTs «Medinform»; 2021. s. 15-17. [Ukrainian]

10. Stetsenko SH, Stetsenko VYu, Senyuta IYa. *Medychne pravo Ukrainy* [Medical Law of Ukraine]. Pidruchnyk. Zah red SH Stetsenko. K: Vseukrainska asotsiatsiya vydavtsiv «Pravova yednist»; 2008. 529 s. [Ukrainian]
11. Kotukha OS. *Medychne pravo Ukrainy* [Medical Law of Ukraine]. Navchalnyi posibnyk. Lviv: Vydavnytstvo Lvivska komertsiyna akademiya; 2014. 153 s. [Ukrainian]
12. Bern I, Ezer T, Koen Dzh, Overal Dzh, Senyuta I. *Prava lyudyny v sferi okhorony zdorov'ya* [Human Rights in Health]. Praktychnyi posibnyk. Zah red I Senyuta. Lviv: Vydavnytstvo LOBF «Medytsyna i pravo»; 2012. 552 s. [Ukrainian]
13. Ruden V. Evolyutsiynyi henezys zhubnoho naslidku bezpeky patsiyenta – likarskoi pomylky, s praktychniy diyalnosti likariv krain svitu ta yiyi mistse v umovakh transformatsiyi systemy medychnoi dopomohy naselennyu Ukrainy do yevropeyskyi standartiv [Evolutionary genesis of a detrimental effect of patient's safety, with practical activity of doctors in the world and its place in the conditions of transformation of the medical care system to Ukraine's population to European standards]. *Aktualni pytannya suspilnykh nauk ta istoriyi medytsyny*. 2020; 4(28): 79-87. [Ukrainian]
14. Yatroheniyi [Iatrogenia]. [Ukrainian]. Available from: https://pidru4niki.com/1777111037547/meditsina/yatrogeniyi
15. Zakon Ukrayiny No. 2802-XII vid 19.11.1992 r., chynnyy, potochna redaktsiya vid 23.04.2021, pidstava 1357-IX. Osnovy zakonodavstva Ukrayiny pro okhoronu zdorov'ya [Fundamentals of Ukrainian Health Legislation]. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text
16. Nakaz MOZ Ukrayiny № 69 vid 05.02.2016. Pro organizatsiyu kliniko-ekspertnoyi otsinky yakosti nadannya medychnoyi dopomogy ta medychnogo obslugovuvannya [About the organization of clinical and expert assessment of the quality of medical care and medical care]. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show
17. Gorachuk VV. *Medyko-sotsialne obgruntuvannya modeli systemy upravlinnya yakistyu medychnoyi dopomogy* [Medical and social substantiation of the model of the quality management system of medical care]. Abstr. Dr. Sci. (Med.). K; 2016. 425 p. [Ukrainian]
18. MOZ Ukraine. Yak narakhovuyutsya baly bezperervnogo profesiynogo rozvytku likaryam: pryklady [How are scores of continuous professional development of doctors: examples]. [Ukrainian]. Available from: https://moz.gov.ua/article/for-medical-staff/jak-narahovujutsja-bali-bezperervnogo-profesijnogo-rozvitku-likarjam-prikladi

УДК 618:340.66

ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ДЕФЕКТОВ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В АКУШЕРСТВЕ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ

Бабкина Е. П.

Резюме. Вопрос об определении ненадлежащего исполнения своих профессиональных обязанностей медицинскими работниками вследствие небрежного и недобросовестного отношения к профессиональным обязанностям, что приводит к тяжелым последствиям, в том числе летальным, у пациентов остается открытым. Для решения данных вопросов открываются уголовные производства, которые вносятся в Единый реестр досудебных расследований по признакам уголовного преступления, предусмотренного ч. 1 ст. 140 УК Украины.

Целью работы было проведение анализа ситуации по предоставлению качества медицинской помощи врачами акушер-гинекологами, анализ и синтез дефектов при оказании медицинской помощи, выявленных при проведении судебно-медицинских экспертиз. Одной из медицинских специальностей, при которых встречаются случаи ненадлежащего исполнения профессиональных обязанностей, является акушерство-гинекология.

Материал и методы. В ходе исследования изучены и проанализированы 30 случаев оказания медицинской помощи врачами акушер-гинекологами, проведен анализ выявленных дефектов в оказании медицинской помощи.

Результаты. В результате проведенного анализа нами было установлено, что медицинская помощь в большинстве случаев врачами акушер-гинекологами предоставляется качественно, в соответствии с общепринятыми рекомендациями. Однако, при проведении судебно-медицинских экспертиз дефекты в оказании медицинской помощи все же наблюдались как при организации медицинской помощи, так и дефекты в диагностике, лечении и профилактике. Это могут быть как дефекты в виде бездействия врача, так и дефекты в виде выполнения действия, которое показано, но выполнено неверно врачом при оказании медицинской помощи. В 22% при оказании медицинской помощи беременным нами были выявлено наличие дефектов (в виде бездействия врача), которые привели к тяжелым последствиям. Однако, следует заметить, что данные случаи носят несистемный характер и, скорее, являются исключением из общей практики.

Выводы. В дальнейшем для предотвращения возникновения дефектов в оказании медицинской помощи необходимо своевременное выявление дефектов и их анализ, проведение врачебных консилиумов, клинических конференций, непрерывное профессиональное обучение врачей, что значительно улучшит оказание медицинской помощи в акушерстве.

Ключевые слова: медицинская помощь, дефекты, безопасность пациентов, акушерство.

UDC 618:340.66

Prevention of Defects of Medical Care in Obstetrics and Patient Safety

Babkina O. P.

Abstract. The question of determining the improper performance of their professional duties by health professionals due to negligent and dishonest relation to professional duties, which leads to serious consequences, including fatal ones, in patients remains open. To address these issues, criminal proceedings are opened, which are entered into the Unified Register of pre-trial investigations on the grounds of a criminal offense under Part 1 of Article 140 of the Criminal Code of Ukraine.

The purpose of the study was to analyze the situation with the quality of medical care by obstetricians and gynecologists and the analysis and synthesis of defects identified during forensic examinations.

Materials and methods. During the study, 30 cases of medical care by obstetricians and gynecologists were studied and analyzed, and an analysis of the identified defects in medical care was performed.

Results and discussion. One of the medical specialties in which there are cases of improper performance of professional duties is obstetrics and gynecology. Special knowledge is required to clarify the circumstances relevant to the criminal proceedings, to establish the presence / absence of defects in the provision of medical care, as well as to establish a causal link between the identified defects in the provision of medical care and the occurrence of serious consequences for the patient, so there is a need for forensic examinations. As a result of our analysis, we found that obstetricians and gynecologists in most cases provide quality medical care, in accordance with generally accepted recommendations. However, during forensic examinations, defects in the provision of medical care were still observed both in the organization of medical care and defects in diagnosis, treatment and prevention. These can be both defects in the form of inaction of the doctor, and defects in the form of performance of action which is shown, but executed incorrectly by the doctor at rendering of medical care. In 22% of medical care for pregnant women we found the presence of defects (in the form of inaction of the doctor), which led to serious consequences.

Conclusion. However, it should be noted that these cases are unsystematic and rather an exception to the general practice. In the future, to prevent the occurrence of defects in medical care, it is necessary to timely identify defects and analyze them, conduct medical consultations, clinical conferences, continuous professional training of doctors, which will significantly improve the provision of medical care in obstetrics.

Keywords: medical care, defects, patient safety, obstetrics.

ORCID and contributionship:
Olena P. Babkina : 0000-0001-8120-6526 [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 P. Babkina
OO Bohomolets National Medical University
Pathophysiology Department
13, T. Shevchenko Boulevard, Kyiv 01601, Ukraine
tel: +380505306364, e-mail: hpbsme@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/jmbs06.05.335
УДК 340.66.616.718--089.28-06
Сокол В. К.

ПРОГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ СУДОВО-МЕДИЧНОЇ ОЦІНКИ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ТІЛЕСНИХ УШКОДЖЕНЬ ПРИ ЗАКРИТИХ ПЕРЕЛОМАХ КІСТОК НИЖНІХ КІНЦІВОК

Харківський національний медичний університет, Україна

Мета - розробити прогностичні критерії судово-медичної оцінки встановлення ступеня тяжкості тілесних ушкоджень при переломах стегнової та великогомілкової кісток.

Матеріал та методи. Об'єкт дослідження - 180 «Висновків експерта (експертиза за матеріалами справи)» з встановленням ступеня тяжкості тілесних ушкоджень у постраждалих в результаті ДТТ: закриті ізольовані переломи стегнової кістки (24; 13,3%), великогомілкової кістки - (64; 35,6%); переломи цих кісток як провідне ушкодження при політравмі - (92; 51,1%). У 120 (66,7%) експертних заключеннях встановлено середній ступінь тяжкості тілесних ушкоджень - сприятливі наслідки ДТТ; основна вибірка. У 60 (33,3%) випадках спостерігались несприятливі наслідки травми з встановленням тяжких тілесних ушкоджень - контрольна вибірка.

Методи дослідження: експертний огляд постраждалого з антропометричними дослідженнями, променева діагностика, альтернативне обчислювальне прогнозування.

Результати та висновки. За результатами ретроспективного аналізу результатів лікування виявлено 25 факторів ризику несприятливих наслідків закритих переломів стегнової та великогомілкової кісток. З них основними є: пасивна участь в дорожно-транспортній травмі в якості пішохода (87,5% у основній виборці і 91,7% у контрольній); поєднана травма (70,8% і 75,0% відповідно), багатоуламковий перелом (66,7% і 95,0% відповідно); вік >41 року (48,3% і 81,7% відповідно) і фронтальне зіткнення з автомобілем (51,7% і 70,0% відповідно). Відносно нечасто зустрічалися такі фактори ризику, як інтраопераційне неусунення зміщення фрагментів стегнової кістки та порушення термінів післяопераційного рентгеноконтролю (по 23,8% в основній групі та відсутність в контрольній). Встановлено чисельні значення прогностичних коефіцієнтів найбільш вірогідних факторів, що потенціюють несприятливі наслідки закритих переломів довгих кісток нижніх кінцівок. Найбільш інформативними є: внутрішньосуглобовий багатоуламковий перелом (ПК=-9; І=1,44); багатоуламковий діафізарний перелом (ПК=-7; І=1,20); неусунення інтраопераційне зміщення фрагментів довгої кістки (ПК=-6; І=1,04); невідповідність розмірів фіксатора анатомічним розмірам ушкодженої кістки (ПК=-6; І=1,04); порушення термінів післяопераційного рентгеноконтролю (ПК=-4; І=0,50).

Ключові слова: закритий перелом довгих кісток нижньої кінцівки, несприятливий результат травми, фактори ризику, прогнозування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри судової медицини, медичного правознавства імені заслуженого професора М.С. Бокаріуса Харківського національного медичного університету «Судово-медичне обгрунтування морфо-клінічних критеріїв для експертної оцінки тілесних ушкоджень, визначення терміну давності та причини смерті», № держ. реєстрації 0115U000229».

Вступ. Переломи довгих кісток нижніх кінцівок найчастіше утворюються за обставин дорожньо-транспортної травми (ДТТ) [1, 2]. Від характеру перелому (тип, морфологія, локалізація, наявність супутніх ушкоджень) значною мірою залежить тактика лікування і кінцевий результат отриманої травми. Одним з основних факторів, що впливають на характер травми нижніх кінцівок, є обставини дорожньо-транспортної пригоди: вид ДТТ (пішохідна, внутрішньосалонна, яка, в свою чергу, передбачає різні види травмувань у водія, пасажира переднього та заднього сидінь), тип транспортного засобу (ТЗ), який скоїв наїзд, швидкість зіткнення тощо [3, 4]. Закриті ізольовані переломи стегнової або гомілкових кісток утворюються рідко при зіткненні ТЗ між собою або з пішоходом з невисокою (30-40 км/год) швидкістю. Нелетальні поліорганні ушкодження із закритими переломами довгих кісток нижніх кінцівок як домінуючої травми реєструються, як правило, за умов швидкості зіткнення, що не перевищує 55-60 км/год [5-7].

Основним методом лікування хворих із закритими переломами довгих кісток нижніх кінцівок є хірургічний з використанням металоостеосинтезу кісткових фрагментів. У разі сприятливого перебігу післятравматичного періоду, коли досягається зрощення зони перелому з відновленням функції ушкодженої кінцівки встановлюється середня тяжкість тілесних ушкоджень, що є рутинною судово-медичною оцінкою для закритих переломів стегнової та великогомілкової кістки. Однак

майже у третини хворих наслідками травми є стійка втрата функції ушкодженої нижньої кінцівки зі зниженням працездатності не менш ніж на 33 %, що є критерієм для встановлення у постраждалого тяжких тілесних ушкоджень. Такий висновок судово-медичної експертизи пов'язаний зазвичай з незрощенням перелома з формуванням несправжнього суглобу, неправильно зрощеного перелому з остаточним зміщенням кісткових фрагментів та вкороченням кінцівки [8. 9], інфекцією [10] з розвитком хронічного післятравматичного остеомієліту [11], стійкими контрактурами колінного суглоба [12]. Лікування таких постраждалих може значно перевищувати звичайні терміни зрощення перелому і відновлення функції нижньої кінцівки. За таких умов проводиться декілька судово-медичних та комплексних експертиз із залученням різних консультантів, що може призводити до втрати довіри до результатів заключення судово-медичного експерта з боку постраждалих, супроводжується економічними збитками. Розробка прогностичних критеріїв наслідків закритих переломів довгих кісток нижніх кінцівок вже на етапі первинної судово-медичної експертизи (СМЕ) дозволить скоротити кількість експертиз, підвищити ефективність роботи судово-медичних експертів та дати певний економічний ефект. Виходячи з цього, прогнозування наслідків таких травм є актуальною науково-практичною проблемою судової медицини, але такою, що майже не розроблена. В доступній судово-медичній літературі є поодинокі повідомлення щодо прогнозування ризику летальних травм скелета у різних учасників ДТТ [13] та прогнозу несприятливих наслідків дорожньо-транспортної травми на госпітальному етапі [14].

Мета дослідження - розробити прогностичні критерії судово-медичної оцінки встановлення ступеня тяжкості тілесних ушкоджень при переломах стегнової та великогомілкової кісток.

Матеріал та методи дослідження. *Об'єкт дослідження* - 180 «Висновків експерта (експертиза за матеріалами справи)» з встановленням ступеня тяжкості тілесних ушкоджень у постраждалих в результаті ДТТ, серед яких із закритими ізольованими переломами стегнової кістки було 24 (13,3%), великогомілкової кістки - 64 (35,6%) та з переломами цих кісток як провідного ушкодження при політравмі - 92 (51,1%). Експертизи проводились в Харківському обласному бюро судово-медичної експертизи за період 2012 - 2021р.р. У 120 (66,7%) експертних заключеннях було встановлено середній ступінь тяжкості тілесних ушкоджень - сприятливі наслідки ДТТ; основна вибірка. У 60 (33,3%) випадках спостерігались несприятливі наслідки травми з встановленням тяжких тілесних ушкоджень - контрольна вибірка.

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.

Методи дослідження: 1) експертний огляд постраждалого з антропометричними дослідженнями (соматоскопія та соматометрія з метою виявлення залишкової деформації зламаної кістки зі зміною довжини відповідного сегмента тіла, наявності контрактур суміжних суглобів та стану оточуючих м'яких тканин); 2) променева діагностика (рентгенографія, комп'ютерна томографія) ушкоджених сегментів нижніх кінцівок з оцінкою кісткового зрощення та розташування кісткових фрагментів, аналізу стану суміжних суглобів (за необхідністю). Експертний огляд та методи променевої діагностики застосовувались у динаміці під час первинної СМЕ та на етапах лікування при проведенні повторних або комісійних СМЕ; 3) статистичний з використанням методу альтернативного обчислювального прогнозування.

Обробка даних. Кінцевим результатом обробки даних основної та контрольної виборки було визначення кількісних критеріїв прогнозування - прогностичних коефіцієнтів (ПК) вірогідності несприятливого результата закритого перелома стегнової/великогомілкової кістки. Обробка даних проводилась на основі послідовної прогностичної процедури, яка базується на поетапному визначенні роздільної прогностичної значимості ознак, що досліджуються, оцінку їх інформативності (прогностичної цінності) за критерієм Кульбака, визначення ступеня достовірної відмінності основної й контрольної вибірки за факторами ризику за методом Стьюдента (з рівнем значущості $p<0,05$) у відношенні до необхідного кінцевого результату - розрахунку прогностичних коефіцієнтів і створенні прогностичної таблиці. Прогностична таблиця складається за типом патометричного аналізу з альтернативним розпізнаванням ознак (ознака є/ознаки немає) [15]. В клінічній практиці патометричного аналізу відповідає метод диференціальної діагностики захворювань [16].

Прогностичні коефіцієнти ознак в основній вибірці (сприятливі наслідки переломів з середнім ступенем тяжкості тілесних ушкоджень) є позитивними числами, а в контрольній (несприятливі наслідки переломів з тяжкими тілесними ушкодженнями) - негативними. Чим більше абсолютна величина прогностичного коефіцієнта, тим більш важливою є ознака.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами ретроспективного аналізу результатів лікування було виявлено 25 факторів ризику несприятливих наслідків закритих переломів стегнової та великогомілкової кісток (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Основні фактори ризику закритого перелому кісток нижніх кінцівок

Фактори ризику визначення тяжких тілесних ушкоджень	Основна вибірка (n=120)	Контрольна вибірка (n=60)
Пішохід	105 (87,5%)	55 (91,7%)
Поєднана травма	85 (70,8%)	45 (75,0%)
Множинна травма	35 (29,2%)	15 (25,0%)
Багатоуламковий діафізарний перелом	80 (66,7%)	57 (95,0%)
Внутрішньосуглобовий ізольований перелом	11 (9,2%)	4 (6,7%)
Внутрішньосуглобовий багатоуламковий перелом	1 (0,8%)	18 (30,0%)
Консервативний метод лікування	42 (35,0%)	37 (61,7%)
Вік >41 років	58 (48,3%)	49 (81,7%)
Фронтальне зіткнення з автомобілем	62 (51,7%)	42 (70,0%)
Наявність коморбідних захворювань	17 (14,2%)	34 (56,7%)
Зміна методів лікування у післятравматичному періоді	3 (2,5%)	16 (26,7%)
Водій легкового автомобіля	4 (3,3)	3 (5%)
Надлишкова вага (індекс Кетле ≥ 31)	18 (15%)	7 (11,7%)
Гонартроз в анамнезі (I ст.)	8 (6,7%)	23 (38,3%)
Алкогольне сп'яніння в момент травми	4 (3,3%)	18 (30%)
Невідповідність розмірів фіксатора анатомічним розмірам ушкодженої кістки	1 (0,8%)	11 (18,3%)
Інтраопераційне зміщення фрагментів довгої трубчастої кістки	0	14 (23,8%)
Порушення термінів післяопераційного рентгеноконтролю	0	14 (23,8%)

Як видно з **таблиці 1**, найбільш вагомими факторами ризику несприятливих результатів ДТТ з закритими ушкодженнями довгих кісток нижніх кінцівок виявились такі ознаки, як пасивна участь в дорожно-транспортній травмі в якості пішохода, поєднана травма, багатоуламковий перелом, вік >41 року і фронтальне зіткнення з автомобілем. Відносно нечасто зустрічалися такі фактори, як інтраопераційне неусунення зміщення фрагментів довгої трубчастої кістки та порушення термінів післяопераційного рентгеноконтролю. Однак наслідки таких факторів ризику досить тяжкі і можуть вилитися у зрощення із залишковою деформацію з можливим вкороченням кінцівки та/або в уповільнену консолідацію кісткових фрагментів.

Наявність таких факторі ризику, як багатоуламкові переломи діафізу, і особливо епіметафізу, є цілком очікуваною, тому що результатом високоенергетичної травми є не тільки кісткове ушкодження, а й значне травмування м'яких тканин та судин [17, 18], що призводить до уповільнення початкових стадій репаративної регенерації [19]. Частим наслідком епіметафізарних внутрішньосуглобових переломів є ригідні контрактури суглобів [20, 21]. Наявність значної кількості кісткових фрагментів є фактором, який негативно впливає на нормальний процес загоєння перелому [22], так як потребує продукування значної кількості кісткової тканини. Щодо інтраопераційних факторів неповноцінного металоостеосинтезу кісткових фрагментів, які в судовій медицині розглядаються як дефекти надання медичної допомоги, в контрольній виборці їх загальна частота склала 42,1% (табл. 1). Помилки у технології остеосинтезу призводять до нестабільності у зоні перелому у 21,6% і відсутності кісткового зрощення у 26,3% випадків [23].

Процедуру обчислювального прогнозування було виконано по всіх 25 факторах ризику несприятливих результатів ДТТ із закритими переломами довгих кісток нижніх кінцівок. Чисельні значення найбільш інформативних прогностичних коефіцієнтів (у порядку убування інформаційної міри розбіжності Кульбака) представлені у **таблиці 2.**

Таблиця 2 – Прогнозування вірогідності несприятливого результату закритого перелому довгих кісток нижніх кінцівок в результаті ДТТ

Фактори ризику	Ознака є	Ознак немає	I
Внутрішньосуглобовий багатоуламковий перелом	-9	-4	1,44
Багатоуламковий діафізарний перелом	-7	-4	1,20
Інтраопераційне зміщення фрагментів довгої трубчастої кістки	-6	-3	1,04
Невідповідність розмірів фіксатора анатомічним розмірам ушкодженої кістки	-6	-3	1,04
Порушення термінів післяопераційного рентгеноконтролю	-4	-2	0,50
Вік >41 року	-3	3	0,47
Гонартроз в анамнезі (I ст.)	-3	3	0,42
Множинна травма	-3	1	0,37
Фронтальне зіткнення з автомобілем	-3	3	0,34
Консервативний метод лікування	-3	1	0,34
Пішохід	-3	3	0,21

Відносно невеликі абсолютні величини ПК зумовлені наявністю комплексу причин, які призводять до несприятливого результату ушкодження нижньої кінцівки.

Дані, наведені в **таблиці 2,** свідчать, що найбільш інформативним і прогностично цінним фактором, що потенціює несприятливий наслідок травми нижніх кінцівок, є внутрішньосуглобовий багатоуламковий перелом (ПК=-9). Ця експертна ознака виявилася найбільш інформативною (I=1,44) і такою, яка має найбільшу значущість (p<0,001, при ранжуванні даної ознаки R (X_7)=1). Несприятливий прогноз погіршується за умов багатоуламкових діафізарних переломів (ПК=-7) (I=1,20; p<0,001; R (X_8)=2). Потенціюють несприятливі наслідки такі ознаки, як неусунення інтраопераційне зміщення фрагментів довгої кістки (ПК=-6; I=1,04; p<0,01, R (X_8)=3-4); невідповідність розмірів фіксатора анатомічним розмірам ушкодженої кістки (ПК=-6; I=1,04; p<0,01, R (X_8)=3-4); порушення термінів післяопераційного рентгеноконтролю (ПК=-4; I=0,50; p<0,05, R (X_8)=5). Найменшу інформативність має така ознака, як пішохід (ПК=-3; I=0,21; p<0,05, R (X_{11})=11).

Результати перевірки прогностичної таблиці були проведені під час первинної СМЕ у 15 постраждалих. Прогноз був правильним у 13 (86,7 %) потерпілих, помилковим - у 2 (13,2%).

Наведемо приклад використання прогностичної таблиці в реальній судово-медичний експертизі. Автомобіль «Mitsubishi Lancer» зіткнувся з автомобілем «Hyindai 120» під керуванням потерпілої 1968 р.н., ДТТ у вигляді забою грудної клітки, осколкового перелома проксимального епіметафізу правої великогомілкової кістки, також виявлено артроз правого колінного суглоба II ступеня. Була прооперована в ургентному порядку. Найближчий післяопераційний період протікав без ускладнень. Таким чином, при первинній судово-медичній експертизі потерпіла мала такий прогностичний коефіцієнт: Вік - 53 роки (ПК=-3) + характер перелому (ПК=-9) + гонартроз в анамнезі (ПК=-3)=-15. За одержаною сумою балів прогноз наслідку травм є несприятливий з вірогідністю 83,8%. Було рекомендовано визначати ступінь тяжких тілесних ушкоджень по закінченню лікування за результатами первинної СМЕ. Наслідком травми у даної потерпілої стала стійка контрактура правого колінного суглоба з вираженим порушенням опорно-кінематичної функції нижньої кінцівки і функції ходьби, вона була визнана інвалідом III групи.

Висновки

1. Виявлено основні фактори ризику несприятливого наслідку закритого перелому довгих кісток нижніх кінцівок на основі ретроспективного аналізу висновку судово-медичного експерта по встановленню ступеня тяжкості тілесних ушкоджень постраждалих під час ДТТ: пасивна участь в дорожно-транспортній травмі в якості пішохода (91.7%), поєднана травма (75%), багатоуламковий перелом (95%), вік >41 року (81,7%) і фронтальне зіткнення з автомобілем (70%).
2. Встановлено чисельні значення прогностичних коефіцієнтів найбільш вірогідних факторів, що потенціюють несприятливі наслідки закритих переломів довгих кісток нижніх кінцівок. Найбільш інформативними є: внутрішньосуглобовий багатоуламковий перелом (ПК=-9; I=1,44); багатоуламковий діафізарний перелом (ПК=-7; I=1,20); неусунення інтраопераційне зміщення фрагментів довгої кістки (ПК=-6; I=1,04); невідповідність розмірів фіксатора анатомічним розмірам ушкодженої кістки (ПК=-6; I=1,04).

Перспективи подальших досліджень. Перспективним напрямом подальших досліджень представляється вивчення експертизи потерпілих з механічною травмою нижніх кінцівок, в якій, в комплексі з визначенням ступеня тяжкості тілесних ушкоджень, досліджується механізм утворення перелому стегнової та / або великогомілкової кістки.

Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів відсутній.

References

1. Goniewicz K, Goniewicz M, Pawłowski W, Lasota D. Epidemiology of road traffic accidents in adults. A systematic review. *J Educ Health Sport*. 2017;7(7):92-100. doi: 10.5281/zenodo.823475
2. *Global status report on road safety 2018*. Geneva: World Health Organization; 2018. 403 p.
3. Karladani A, Granhed H, Karrholm J, Styf J. The influence of fracture etiology and type on fracture healing: a review of 104 consecutive tibial shaft fractures. *Arch Orth Traum Surg*. 2001;121:325–8. PMID: 11482464. doi: 10.1007/s004020000252
4. Calosevic S, Lovric Z. Prognostic significance of specific injury patterns in casualties of traffic-related accidents. *Injury*. 2015;46s(1):27–30. PMID: 26563481. doi: 10.1016/j.injury.2015.10.049
5. Kröyer HRG. Is 30 km/h a 'safe' speed? Injury severity of pedestrians struck by a vehicle and the relation to travel speed and age. *IATSS Res.* 2015;39(1):42-50. doi: 10.1016/j.iatssr.2014.08.001

6. Alotaibi F, Alqahtani AH, Alwadei A, Mohammad Al-Raeh, H, Abusaq I, et al. Pattern of orthopedic injuries among Victims of Road Traffic Accidents in Aseer region, Saudi Arabia. *Ann Med Surg (Lond).* 2021; 67: 102509. PMID: 34234947. PMCID: PMC8246144. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102509
7. Bornioli A, Bray I, Pilkington P, Parkin J. Effects of city-wide 20 mph (30km/hour) speed limits on road injuries in Bristol, UK. *Inj Prev*. 2020;26:85–8. PMID: 31302608. PMCID: PMC7027024. doi: 10.1136/INJURYPREV-2019-043305
8. Copuroglu C, Calori GM, Giannoudis PV. Fracture non-union: Who is at risk? *Injury.* 2013;44(11):1379-1382. PMID: 24035757. doi: 10.1016/j.injury.2013.08.003
9. Klymovytskyi VG, Oksymets VM. Perelomy, shcho ne zroslysia, ta psevdoartrozy [Inmissive fractures and pseudoartoses]. *Travma*. 2012;13(4):42-48. [Ukrainian]
10. Tkachenko AN, Ehsan-ul-Haq, Korneenkov AA, Kushnirchuk II, Rankov MM, Khromov AA, et al. Prognoz infektsionnykh oslozhneniy v zone operatsii pri metalloosteosinteze dlinnykh trubchatykh kostey [Forecast of infectious complications in the operation zone during the metallosynthesis of long tubular bones]. *Polytrauma.* 2018;1:17-25. [Russian]
11. Chan JKK, Ferguson JY, Scarborough M, McNally MA, Ramsden AJ. Management of Post-Traumatic Osteomyelitis in the Lower Limb: Current State of the Art. *Indian J Plast Surg*. 2019; 52(1): 62–72. PMID: 31456614. PMCID: PMC6664835. doi: 10.1055/s-0039-1687920
12. Yong L, Hongxing L, Lin M, Xinzhan M. Effects of Judet Quadricepsplasty in the Treatment of Post-traumatic Extension Contracture of the Knee. *Orthop Surg*. 2021;13(4):1284-1289. PMID: 33955701. PMCID: PMC8274180. doi: 10.1111/os.12950
13. Parreira JG, Martins RK, Slongo J, Jacqueline A, Perlingeiro JAG, Solda SC, et al. Comparative analysis of the frequency and the severity of diagnosed lesions between pedestrians struck by motor vehicles and other blunt trauma mechanisms victims. *Rev Col Bras Cir*. 2015;42(4):253-8. PMID: 26517801. doi: 10.1590/0100-69912015004010
14. Gubaidullin MI, Zarkov CI, Tyukov YuA. Otsenka iskhodov okazaniya meditsinskoy pomoshchi na gospital'nom etape v sluchaye polucheniya travmy v dorozhno-transportnykh proisshestviyakh [Evaluation of the outcomes of medical care at the hospital stage in case of injury in road traffic accidents]. *V mire nauchnykh otkrytiy*. 2013;3.3(39):110-22. [Russian]
15. Gubler EV. *Vychislitel'nyye metody analiza i raspoznavaniya patologicheskikh protsessov* [Computational methods for analyzing and recognition of pathological processes]. M: Meditsina, 1978. 296 p. [Russian]
16. Romodanovsky DP, Khokhlov AL. Vozmozhnost' prognozirovaniya rezul'tatov issledovaniy bioekvivalentnosti na osnove posledovatel'nogo statisticheskogo analiza informativnykh faktorov [The possibility of predicting the results of bioequivalence studies on the basis of a consistent statistical analysis of informative factors]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2020;1:80-101. [Russian]. doi: 10.37489/2588-0519-2020-1-80-99
17. Sahu RL. Percutaneous autogenous bone marrow injection for delayed union or non-union of long bone fractures after internal fixation. *Rev Bras Ortop.* 2018;53 (6):7. PMID: 30377598. PMCID: PMC6204543. doi: 10.1016/j.rboe.2017.09.004
18. Fong K, Truong V, Foote CJ, Petrisor B, Williams D, Ristevski B, et al. Predictors of nonunion and reoperation in patients with fractures of the tibia: an observational study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2013;14:103. PMID: 23517574. PMCID: PMC3614478. doi: 10.1186/1471-2474-14-103
19. Glatt V, Evans CH, Tetsworth K. A Concert between Biology and Biomechanics: The Influence of the Mechanical Environment on Bone Healing. *Frontiers in Physiol*. 2017;7:18 PMID: 28174539. PMCID: PMC5258734. doi: 10.3389/FPHYS.2016.00678
20. Kugelman DN, Qatu AM, Strauss EJ, Konda SR, Egol KA. Knee stiffness after tibial plateau fractures: predictors and outcomes (OTA-41). *J Orthop Trauma.* 2018;32(11):e421–7. PMID: 30277989. doi: 10.1097/BOT.0000000000001304
21. Hanley J, Westermann R, Cook S, Glass N, Amendola N, Wolf BR, et al. Factors associated with knee stiffness following surgical management of multiligament knee injuries. *J Knee Surg*. 2017;30(6):549–54. PMID: 27788528. doi: 10.1055/s-0036-1593624
22. Szczęsny G. Analysis of the influence of bone fragment displacement in long bone fractures on interfragmentary contact surface. *Polish Orthop Trauma*. 2012;77: 151-5.
23. Mansyrov A, Lytovchenko V, Gariachyi Y. Complications of Intramedullary Blocking Osteosynthesis of Bones of Limbs and Ways to Prevent Them. *Visnyk Ortopedii Travmatologii Protezuvannia*. 2020;2(105):35-42. [Ukrainian]. doi: 10.37647/0132-2486-2020-105-2-35-42

УДК 340.66.616.718--089.28-06

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ТЕЛЕСНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРИ ЗАКРЫТЫХ ПЕРЕЛОМАХ КОСТЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Сокол В. К.

Резюме. *Цель* - разработать прогностические критерии судебно-медицинской оценки установления степени тяжести телесных повреждений при переломах бедренной и большеберцовой костей.

Материалы и методы. Объект исследования - 180 «Выводов эксперта (экспертиза по материалам дела)» с установлением степени тяжести телесных повреждений у пострадавших в результате ДТТ: закрытые изолированные переломы бедренной кости (24; 13,3%), большеберцовой кости - (64; 35, 6%); переломы этих костей как ведущее повреждения при политравме - (92; 51,1%). В 120 (66,7%) экспертных заключениях установлено телесных повреждений средней степени тяжести - благоприятные последствия ДТТ; основная выборка. В 60 (33,3%) случаях наблюдались неблагоприятные последствия травмы с установлением тяжких телесных повреждений - контрольная выборка. Методы исследования: экспертный обзор пострадавшего с антропометрическими исследованиями; лучевая диагностика; альтернативное вычислительное прогнозирования.

Результаты и выводы. По результатам ретроспективного анализа результатов лечения выявлено 25 факторов риска неблагоприятных последствий закрытых переломов бедренной и большеберцовой костей. Из них основными являются: пассивное участие в дорожно-транспортной травме в качестве пешехода (87,5% в основной группе и 91,7% в контрольной) сочетанная травма (70,8% и 75,0% соответственно), многооскольчатый перелом (66,7% и 95,0% соответственно); возраст> 41 года (48,3% и 81,7% соответственно) и фронтальное столкновение с автомобилем (51,7% и 70,0% соответственно). Относительно редко встречались такие факторы риска, как интраоперационное смещение костных фрагментов бедренной кости и нарушение сроков послеоперационного рентгенконтроля (по 23,8% в основной группе и отсутствие в контрольной). Установлено численные значения прогностических коэффициентов наиболее вероятных факторов, потенцируют неблагоприятные последствия закрытых переломов длинных костей нижних конечностей. Наиболее информативными являются: внутрисуставной многооскольчатый перелом (ПК = -9; I = 1,44) многооскольчатый диафизарный перелом (ПК = -7; I = 1,20) неустранения интраоперационное смещение фрагментов длинной кости (ПК = -6; I = 1,04) несоответствие размеров фиксатора анатомическим размерам поврежденной кости (ПК = -6; I = 1,04) нарушение сроков послеоперационного рентгенконтроля (ПК = -4; I = 0,50).

Ключевые слова: закрытый перелом длинных костей нижней конечности; неблагоприятный исход травмы; факторы риска; прогнозирование.

UDC 340.66.616.718--089.28-06

Forecast Criteria for Forensic Medical Assessment of the Severity of Injuries in Subcutaneous Fractures of the Lower Limb Bones

Sokol V. K.

Abstract. Currently, to determine the severity of injuries in case of adverse effects of subcutaneous fractures of the lower extremities, several forensic examinations are conducted at the stage of treatment, which may lead to loss of confidence in the results of forensic expert opinion of the victims, accompanied by economic losses. Therefore, predicting the consequences of such injuries is an urgent scientific and practical problem of forensic medicine.

The purpose of the study is to develop prognostic criteria for forensic assessment of the severity of injuries in fractures of the femur and tibia.

Materials and methods. The object of the research was 180 «Expert conclusions (examination of the case file)» with the establishment of the severity of injuries in victims of road accidents: subcutaneous isolated and fractures of the femur (24; 13.3%), tibia – (64; 35.6%); fractures of these bones as the leading injury in polytrauma – (92; 51.1%). In 120 (66.7%) expert opinions the average degree of severity of bodily injuries was established as favorable consequences of road accidents (main sample). In 60 (33.3%) cases, adverse effects of injury were observed with the establishment of severe injuries (a control sample). Research methods which were used are expert examination of the victim with anthropometric studies; radiation diagnostics; alternative computational forecasting.

Results and discussion. According to the results of retrospective analysis of the results of treatment, 25 risk factors for adverse effects of subcutaneous fractures of the femur and tibia were identified. The main ones are: passive participation in a road traffic injury as a pedestrian (87.5% in the main sample and 91.7% in the

control); combined trauma (70.8% and 75.0%, respectively), multifracture (66.7% and 95.0%, respectively); age >41 years old (48.3% and 81.7%, respectively) and a frontal collision with a car (51.7% and 70.0%, respectively). Risk factors such as intraoperative misalignment of the fragments of the femur and violation of the terms of postoperative X-ray control (23.8% in the main group and absence in the control group) were relatively uncommon.

Conclusion. Numerical values of prognostic coefficients of the most probable factors potentiating adverse effects of subcutaneous fractures of long bones of the lower extremities are established. The most informative are: intra-articular multifracture fracture (prognostic coefficient equals -9; I=1.44); multifragmental diaphyseal fracture (prognostic coefficient equals -7; I=1.20); non-elimination of intraoperative displacement of long bone fragments (prognostic coefficient equals -6; I=1.04); discrepancy of the sizes of a clamp to anatomic sizes of the damaged bone (prognostic coefficient equals -6; I=1,04); violation of the terms of postoperative X-ray control (prognostic coefficient equals -4; I=0.50).

Keywords: subcutaneous fracture of long bones of the lower extremity; adverse outcome of injury, risk factors, prognostication.

ORCID and contributionship:
Viacheslav K. Sokol : ORCID 0000-0002-8892-176[A,B,C,D,F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Viacheslav K. Sokol
Kharkiv National Medical University,
Department of Forensic Medicine, Medical Law named after Honored Professor MS Bokarius
4, Nauky Avenue, Kharkiv 61022, Ukraine
tel: +38067 574 2247, e-mail: sokol_vk@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/jmbs06.05.342
УДК 615.83(083.13)(470+571)

Гнатюк В. В.[1], Очередько Л. В.[2]

ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ВАКУУМНОЇ ТЕРАПІЇ ТА КІНЕЗІОТЕРАПІЇ ПРИ ХРОНІЧНОМУ РАНОВОМУ ПРОЦЕСІ

[1]Харківський інститут медицини та біомедичних наук, Україна
[2]Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Мета: теоретично обґрунтувати можливість комплексного застосування вакуумної терапії та кінезіотерапії у осіб похилого віку при хронічному рановому процесі.

Матеріал і методи. У дослідженні застосовувався методологічний підхід: використовувався аналіз літературних джерел та ресурсів мережі Інтернет; аналіз передового зарубіжного та вітчизняного досвіду, метод системного аналізу, метод порівняння та зіставлення, організаційний аналіз.

Результати: Вакуумна терапія ран розглядається, як додатковий метод лікування у пацієнтів із хронічними ранами та ранами, що тривало загоюються, що особливо актуально для людей похилого віку з-за уповільненого обміну речовин та зниженої імунологічної опірності організму. Вакуумна терапія стимулює загоєння рани шляхом використання локалізованого негативного тиску на поверхню рани, що сприяє видаленню надлишку ексудату навколо рани і в ній самій. Іншим методом фізичної терапії, що має позитивний вплив на процеси відновлення або рекуперації рухової функції, зменшення ризику виникнення ускладнень (тромбоемболії, захворювань дихальних шляхів, пролежнів, контрактур) і збереженні загальної фізичної здатності пацієнта є кінезіотерапія. Кінезіотерапія, головним засобом якої є фізичні вправи, спрямована на покращення аеробної працездатності, м'язової продуктивності сили та витривалості, розтягування та подовження м'язів, механізмів нейро-м'язового контролю гальмування та збудження. Головний сенс фізичних вправ поряд з використанням вакуумної терапії полягає в дозованому виконанні фізичного навантаження здоровою кінцівкою або сегментом тіла для поліпшення трофіки в тканинах для досягнення загальнотонізуючої та трофічної дії, спричиненою фізичними вправами для більш швидкого розсмоктування продуктів запалення, запобігання появи гіперпроліферативних процесів у ранах.

Висновки: теоретично обґрунтовано, що комплексне застосування терапії негативним тиском та кінезіотерапії може приводити до скорочення часу повного загоєння ран та зменшення термінів тимчасової непрацездатності / неможливості до самообслуговування, а також сприятимуть більш ранньому відновленню щоденної активності.

Ключові слова: фізична терапія, кінезіотерапія, вакуумна терапія, VAC-терапія, рановий процес.

Дана робота є ініціативним дослідженням.

Вступ. Рановий процес – складний комплекс місцевих і загальних біологічних реакцій тканин і систем організму, спрямованих на відмежування і відторгнення некротизованих мас, боротьбу з інфекцією, відновлення і заміщення пошкоджених структур. До факторів, що порушують загоєння ран відносяться похилий вік, імунодефіциті стани, кахексія, полінейропатія, пухлинний процес, порушення місцевого кровообігу, інфекція та інші [1, 2].

Старіння населення нашої планети є невпинним та неминучим процесом, який призводить до збільшення кількості людей похилого віку. З віком в організмі людини відбуваються значні зміни: знижуються регулююча роль ЦНС та лабільність нервових процесів, активність ферментних систем та імунітет, резистентність до інфекцій, виникає схильність до злоякісних новоутворень. Відомо, що тільки приблизно 2 % людей старшого віку старіє поступово, за так званим фізіологічним типом. У решти спостерігається прискорене старіння, в наслідок наявності поліморбідності – поєднання декількох хвороб, які мають хронічний характер [3]. Обидва типи старіння неминуче призводять до функціональних порушень систем і органів людини похилого віку. Зважаючи на вікові зміни в організмі людини, застосування фізіотерапевтичних методів у осіб похилого віку має велике значення.

До методів фізичної терапії входять кінезіотерапія (фізичні вправи), постізометрична релаксація (ПІР), позиціонування, терапевтичні вправи, мануальна терапія та масаж, дихальна та звукова гімнастика, функціональне тренування, остеопатія та преформовані фізичні чинники, що включають тепло, холод, водні процедури, преформовану електричну енергію, до яких відноситься вакуумна терапія, ультразвукова кавітація, озонотерапія [2].

Кінезіотерапія – це ефективний метод реабілітації, заснований на рухах м'язів і суглобів. Поняття «кінезіотерапія» (також відоме як «кінезітерапія», «кінезотерапія») походить від слів «кінезіс», що означає рух, і «терапія» – лікування, тобто, «лікування рухом». Кінезіотерапія використовується при більшості захворюваннях і починається відразу ж після стабілізації стану пацієнта. Її приписують для відновлення або рекуперації рухової функції, зменшення ризику виникнення ускладнень (тромбоемболії, захворювань дихальних шляхів, пролежнів, контрактур і т.д.) і збереженні загальної фізичної здатності пацієнта [3, 4].

Локальна вакуумна терапія – це один із методів фізичної терапії, при якому з лікувально-профілактичною метою використовується низький тиск. Ранні згадки про вакуумну терапію беруть свій початок в 1895 році. З середини 1990-х років її почали використовувати для лікування гострих і хронічних ран в хірургії, онкології, нейрохірургії та ін.

З 2020 року у США вакуумна терапія набула підвищеного попиту в зв'язку з пандемією COVID-19, який був обумовлений тим, що уряд і працівники медичної сфери зробили головний акцент на лікуванні і відновленні пацієнтів з COVID-19, в той час коли люди похилого віку не мали можливість звертатися на регулярній основі до шпиталю з питаннями щодо хронічних захворювань, будучи забезпеченими фахівцями з надомного догляду. Пацієнти, які звернулися з проханням надомного догляду, отримали в допомогу від держави не тільки медикаментозні препарати, а й фізіотерапевтичні портативні вакуумні апарати для лікування ран, розвиток яких був пов'язаний з перманентним або тимчасовим порушенням рухливості. Такий підхід дав можливість знизити ризик смертності від COVID-19 в США серед людей похилого віку [5].

Рана являє собою патологічне утворення, що має певні структурні зміни від моменту її утворення до загоєння. На перших етапах порожнина рани заповнена рановим вмістом (ексудат, некротизовані тканини), потім – грануляційною тканиною і врешті-решт – сполучною тканиною в результаті її загоєння. Всі рани, хоча і мають загальні закономірності свого розвитку і загоєння, неоднорідні за своїм походженням, розмірами, локалізацією, глибиною, особливостями клінічного перебігу ранового процесу та ін. [6]

Хронічні рани часто вимагають тривалого перебування в лікарні для лікування. Використання вакуумної помпи для терапії ран значно зменшує тривалість стаціонарного лікування. Швидке загоєння рани призводить до зменшення часу відчуття дискомфорту і болю. Крім того, інші методи лікування хронічних ран часто вимагають не менше двох щоденних перев'язок, для виконання яких необхідно мати спеціальні навички, щоб звести ризик зараження до мінімуму [7]. Апарат вакуумної терапії є закритою системою і вимагає заміни лише кожні 48 годин, що знижує ризик проникнення інфекції, а також зменшує потребу в матеріалах і спеціально навченого персоналу [8].

Сучасне застосування реабілітаційних заходів у людей похилого віку при лікуванні ран в умовах низької рухливості людини повинне забезпечувати скорочення термінів відновлення завдяки використанню нових сучасних методів, розроблених на основі інноваційних технологій. На наш погляд, саме комплексне застосування VAC-терапії та кінезіотерапії буде сприяти досягненню цієї мети.

Мета дослідження – теоретично обґрунтувати можливість комплексного застосування вакуумної терапії та кінезіотерапії у осіб похилого віку при рановому процесі.

Матеріал та методи дослідження. У даному дослідженні застосовувався методологічний підхід, згідно з яким терапія людей похилого віку розглядалася під кутом зору взаємодії фізіотерапевтичних методів: вакуумної терапії та фізичних вправ (кінезіотерапії). Для досягнення поставленої мети використовувався комплекс взаємодоповнюючих методів: аналіз літературних джерел та ресурсів мережі Інтернет; аналіз передового зарубіжного та вітчизняного досвіду, метод системного аналізу, метод порівняння та зіставлення, організаційний аналіз.

Результати дослідження. Рана – механічне пошкодження цілісності шкіри, слизових оболонок, глибоких тканин, внутрішніх органів з розвитком місцевих, реґіонарних та загальних порушень життєдіяльності людини. Найбільші складнощі лікарі мають при лікуванні хронічних ран.

Венозна недостатність внаслідок варикозної хвороби або посттромбофлебітичного синдрому нижніх кінцівок, хронічна артеріальна недостатність внаслідок оклюзійно-стенотичних уражень магістральних та периферійних артерій при атеросклерозі, діабетична макро- та мікроангіопатія, полінейропатія при цукровому діабеті, системні та інші захворювання у людей похилого віку призводять до сповільнення загоєння ран, утворення пролежнів, трофічних виразок, що в подальшому може ускладнюватися контамінацією ран різноманітними мікроорганізмами [7].

За статистикою, кожен п'ятий, хто переніс перелом шийки стегна, гине від ускладнень, найсерйознішими з яких є застійна пневмонія і тромбоз. Щоб захистити людину від проблем з серцево-судинною і дихальною системами, необхідно підтримувати фізичну активність, регулярно виконувати призначений курс фізичних вправ, робити масаж, дихальні вправи, міняти положення тіла. Пролежні також є поширеним явищем, мають властивість проникати вглиб тканин, а саме цьому потребують своєчасного лікування. Якщо не позбутися некрозу на ранній стадії, знадобиться допомога лікаря і придбання дорогих препаратів [9].

Пошук причини, за якою рана тривалий час не загоюється, є важливою частиною роботи хірургів. Цікавою є спроба створення мнемонічної формули DIDNTHEAL (рана не загоїлася – wound didn't heal) **(табл. 1).**

Таблиця 1 – Алгоритм пошуку причини сповільненого загоєння рани

Формула	Значення	Інтерпретація
D	Diabetes (цукровий діабет)	Порушення загоєння рани при недіагностованому та некомпенсованому цукровому діабеті
I	Infection (інфекція)	Недіагоностована інфекція, відсутність адекватної антибактеріальної терапії
D	Drugs (ліки)	Негативний системний або місцевий вплив лікарських препаратів
N	Nutrition (харчування)	Гіпопротеїнемія, ферментативна недостатність
T	Tumor (пухлина)	Малігнізація хронічної рани
H	Hypoxia (гіпоксія)	Артеріальна недостатність
E	Edge (краї рани)	Неадекватна хірургічна обробка
A	Another wound (інша рана)	«Конкуренція» між різними патологічними процесами
L	Low temperature (низька температура)	Неадекватне кровопостачання або повторна термічна травма

Еволюція лікування хронічних ран пройшла три етапи, кожен з яких доповнював попередній:

1 етап – теорія вологого загоєння ран (1962 р.)

2 етап – диференційований підхід до лікування ран згідно стадії ранового процесу (1992 р.)

3 етап – теорія обробки основи рани «Wound bed preparation» (2000 р.). Необхідність переводу хронічної рани в гостру.

На сучасному етапі до ран, що не загоюються більше 2 тижнів, рекомендуються наступні методи лікування: хірургічна обробка; адекватне дренування; ведення рани з вологою середою, використання оптимальних антисептиків, відмова від цитостатичних засобів; використання сучасних перев'язочних матеріалів згідно стадіям ранового процесу, транспорт в рану необхідних сполук за допомогою мазей та перев'язочних матеріалів; використання додаткових методів фізико-хімічної санації ран.

До методів фізико-хімічної санації ран відносяться метод ультразвукової кавітації, метод лікування в керованому антибактеріальному середовищі, озонотерапія, метод гідрохірургічного лікування, VAC-терапія.

На сьогодні найбільш популярними є методи гіпербаричної оксигенації та лікування ран негативним тиском.

Вакуум-терапія (Vacuum-assisted closure, VAC) – один з методів, що застосовується для поліпшення загоєння ран. Він використовується як для первинного лікування хронічних і ускладнених ран, так і в якості додатку до консервативної терапії, для підготовки рани до хірургічної обробки, аутодермопластики [8, 10, 11]. У літературі можна зустріти велику кількість термінів, що позначають вакуумну терапію ран, в основному до них відносять англомовні терміни: Negative pressure wound treatment (NPWT), Topical negative pressure treatment (TNP), V.A.C. therapy, Vacuum assisted therapy, Vacuum closure therapy, Vacuum sealing technique, Sub atmospheric pressure dressings, Vacuum Instillation therapy та ін. Найбільшого поширення набули такі назви методики: Negative pressure wound treatment (NPWT), Topical negative pressure treatment (TNP), V.A.C. therapy. У країнах пострадянського простору частіше використовують такі поняття: вакуумна терапія (вакуум-терапія) ран, вакуум-асистовані пов'язки, лікування ран негативним тиском [7, 10].

Витоки методики лікування негативним тиском можна простежити з давніх часів. Існують дані, що в Стародавньому Римі Клавдій Гален застосовував банки, які нагрівали від полум'я лампи і накладали на шкіру поверх невеликих надрізів, вважаючи, що таким чином з організму видаляються різні отрути, які є першопричиною багатьох захворювань. У Стародавній Русі використовувалися банки (горщики), в яких створювався вакуум за рахунок нагрівання ємності зсередини, потім посудину прикладали до різних частин тіла як з неушкодженою шкірою, так і з ознаками запалення і ранами. У селянських сім'ях жінки лікували мастит, використовуючи накладання горщиків. Оцінка досвіду застосування цих методів в народній медицині сприяла впровадженню

найпростіших варіантів застосування негативного тиску в офіційній медицині [12]. Позитивні клінічні ефекти вакуумного впливу знайшли відображення в роботах хірургів, стоматологів, терапевтів, невропатологів, дерматологів, спортивних лікарів, а також в інших областях медичної практики [4]. A. Fisher, B. Brady висловили думку, що вплив негативного тиску викликає посилення міграції лейкоцитів в зоні запалення, а збільшення їх кількості має виражену «розсмоктуючу дію» на «хворі» тканини [13]. J. V. Coutin вважав, що місцева застійна гіперемія супроводжується посиленням току лімфи, а циркулюючі в зоні гіперемії лейкоцити є саме тим субстратом, який забезпечує лікувальний ефект [8].

Важливою віхою наукового обґрунтування застосування з лікувально-профілактичною метою розрідженого повітря є праці німецького хірурга Августа Біра «Лікування застійною гіперемією» (1908). Він застосовував «сухі банки» при лікуванні фурункулів, карбункулів, абсцесів, маститів, інфільтратів. При цьому А. Бір, називаючи дію застійної гіперемії «могутньою», пропонував використовувати її для попередження інфекційних ускладнень в чистих ранах. Початок формування вогнища гострого запалення він називав «вдячний грунт для використання цього способу лікування». Він дав чітке обґрунтування лікувальних властивостей методу, яке включало, головним чином, «створення довготривалої і потужної гіперемії». Суттю лікувальної дії штучної гіперемії в тканинах, на його думку, є розсмоктування рубців, вузлів, згустків крові за рахунок підвищеного вмісту лейкоцитів і ферментів. Крім того, А. Бір вказував на «всмоктувальну і болезаспокійливу дію» гіперемії за рахунок швидкого виведення ексудату із зони запалення.

Рановий процес – складний комплекс біологічних реакцій у відповідь на пошкодження тканин, що закінчується зазвичай їх загоєнням. В ході ранового процесу мають місце деструктивні та відновлювальні зміни тканин, які утворюють рану і прилягають до неї, – сполучної, епітеліальної, нервової, м'язової [14]. Сьогодні лікування ран із застосуванням вакууму (NPWT) є найбільш передовою технологією лікування як гострих, так і хронічних ран різного походження (трофічні, діабетичні, варикозні виразки; пролежні та ін.) [12, 15]. NPWT сприяє загоєнню ран, застосовуючи вакуум через спеціальну герметично закриту пов'язку.

Ефективність VAC-терапії полягає у впливі негативного тиску на рану, що сприяє видаленню надлишку запальної рідини навколо рани і в ній самій. Наявність цієї рідини викликає набряк навколишніх тканин, і відповідно, перешкоджає нормальному кровообігу. Внаслідок порушення мікроциркуляції токсини накопичуються в тканинах, утворюється недолік кисню, поживних речовин і лейкоцитів, що здатні побороти інфекцію. Вакуумна помпа дозволяє видалити надлишки запальної рідини, сприяє декомпресії судин, тим самим забезпечуючи збільшення надходження поживних речовин до рани, зменшенню бактеріального навантаження і поліпшення мікроциркуляції. Всі ці моменти є основними складовими швидкого загоєння рани [7]. Крім видалення надлишку рідини, вакуумна помпа створює тиск на рану, який діє на клітини як механічний сигнал, процес, відомий як механотрансдукція. В основі цього процесу – дія негативного тиску на клітини, яка активує каскад реакцій, що призводять до підвищення активності генів, що кодують клітинну проліферацію. Все це дозволяє грануляційній тканині формуватися швидше. Також вакуумний апарат дозволяє одночасно наносити ліки, які мають репаративну активність, що прискорює процес загоєння в три-чотири рази [7, 10].

Отже, підбиваючи результати досліджень зарубіжних та вітчизняних фахівців в області ран і ранової інфекції [4, 10, 16, 17] можна сформулювати наступні лікувальні ефекти впливу негативного тиску на рановий процес (**табл. 2**).

На сьогоднішній день існує велика різноманітність апаратів вакуумної терапії: NP32P, NP32S, Suprasorb CNP 1, PhysioTouch, PICO, Никатор, Heaco, RENASYS, Invia Liberty, Invia Motion, Foryou та ін., в тому числі Angela українського виробництва (**рис. 1, 2**).

Застосування вакуумної терапії особливо актуальне при фізіотерапевтичному лікуванні людей похилого віку. Відомо, що люди похилого віку мають знижену рухову активність, часто викликану не тільки хронічними захворюваннями опорно-рухового апарату та/або нервової системи, а й також відсутністю мобільності, хірургічними втручанням або захворюваннями внутрішніх органів [11].

Показаннями до застосування вакуумної терапії у людей похилого віку є виразкові ураження шкіри при тромбофлебітах, атеросклерозі судин нижніх кінцівок; трофічні, діабетичні виразки; гнійні ураження м'яких тканин [6, 7, 9, 11]. Всі ці хвороби призводять до зменшення фізичної активності літніх людей, м'язи людини слабшають, зменшується рухливість суглобів, порушуються природні рухи, що призводить до погіршення загального стану, розвитку локальних та загальних трофічних розладів. Методом, що здатний покращити цей стан, є кінезіотерапія. Будь-яка фізична вправа активує не тільки опорно-руховий апарат, а й всі системи організму, зокрема нервову, гормональну, імунну, що значно прискорює процес одужання [3, 4].

Таблиця 2 – Лікувальний вплив вакуумної терапії на фази ранового процесу

Фази ранового процесу	Лікувальний ефект
I – фаза запалення	Активне видалення ранового секрету, в тому числі речовин, що уповільнюють загоєння рани. Зниження ризику бактеріальної контамінації тканин рани. Зниження локального набряку тканин, зниження міжклітинного тиску, посилення місцевого лімфообігу і транскапілярного транспорту, що в результаті покращує стан і живлення тканин і збільшує швидкість формування грануляційної тканини.
II – фаза регенерації, утворення і дозрівання грануляційної тканини	Локального зниження парціального тиску кисню в рані стимулює формування нових судин (ангіогенез) і подальше поліпшення якості грануляційної тканини. Стимулювання функціонування чинників росту. Деформація тканинного ложа. Стінки відкритих пір губки прикріплюються до ранового ложа, в той час як внутрішня частина пір не входить в зіткнення з раною. Таким чином, за рахунок локального негативного тиску відбуваються розтягнення і деформація тканини ранового ложа. Це викликає деформацію клітин вакуумуючих тканин і стимулює міграцію і проліферацію клітин.
III – фаза реорганізації рубця та епітелізації	Зменшення площі рани. Прямий вплив негативного тиску на дно і краї рани в умовах зовнішньої ізоляції надає постійний ефект щодо країв рани, сприяючи її стяжці. Цей ефект безпосередньо знижує розміри рани, незалежно від інтенсивності клітинної проліферації. Збереження вологого ранового середовища, стимулюючого ангіогенез, що підсилює фібриноліз.

Рис. 1. NPWT система PICO

Рис. 2. Пристрій Foryou NPWT Pro

На сьогодні існують поодинокі наукові праці, що розглядають можливості поєднання різних методів фізичної терапії при лікуванні ран: VAC-терапія + ультразвукова кавітація [18]. При цьому, нам не зустрілися відомості щодо одночасного застосування вакуумної терапії та кінезіотерапії.

Фізичні вправи включають в себе застосування ретельно класифікованих та дозованих фізичних навантажень, які впливають на порушені сегменти або частини тіла, щоб зменшити фізичні вади та поліпшити функціонування. Кінезіотерапія для осіб похилого віку спрямована на покращення: аеробної працездатності, м'язової продуктивності сили та витривалості, розтягування та подовження м'язів, механізмів нейро-м'язового контролю гальмування та збудження.

Фізичні вправи для осіб похилого віку можуть включати в себе: аеробні вправи для поліпшення витривалості та відновлення; тренування механіки тіла; дихальні вправи для профілактики застійних явищ в легенях; вправи для розвитку координації рухів; тренування навичок самообслуговування; ідеомоторні вправи; тренування сприйняття; вправи на амплітуду рухів і розтягування м'яких тканин; вправи на розслаблення; вправи на загальне зміцнення, силу і витривалість. Аеробні вправи, які сприяють кондиціонуванню та відновленню організму, тренуванню моторики, навчанню механіки тіла, дихальним та координаційним вправам, подовженню м'язів; нервово-м'язовому відтворенню рухів, збільшенню діапазону вправ на рухливість і розтягнення м'яких тканин; також до них входять релаксаційні вправи та вправи на розвиток сили та витривалості [3, 4].

Головний сенс фізичних вправ поряд з використанням вакуумної терапії полягає в дозованому виконанні фізичного навантаження здоровою кінцівкою або сегментом тіла для поліпшення трофіки в тканинах для досягнення загальнотонізуючої та трофічної дії, спричиненою фізичними вправами для більш швидкого розсмоктування продуктів запалення, запобігання появи гіперпроліферативних процесів у ранах.

Висновки. Отже, результати проведеного аналізу літературних джерел показали, що комплексне застосування терапії негативним тиском та кінезіотерапії теоретично може приводити до скорочення часу повного загоєння ран та зменшення термінів тимчасової непрацездатності/неможливості до самообслуговування, а також сприятимуть більш ранньому відновленню щоденної активності.

Перспективи подальших досліджень. Доцільно в подальшому провести клінічні дослідження комплексного застосування вакуумної терапії та кінезіотерапії для осіб похилого віку при лікуванні ранового процесу з метою зменшення часу на реабілітацію, зниження витрат на лікування, поліпшення якості життя і зменшення числа ранових і системних ускладнень.

References

1. Privolnev V, Karakulina E. Osnovnye printsipy mestnogo lecheniya ran i ranevoy infektsii [Basic principles of local treatment of wounds and wound infection]. *Bolezni i vozbuditeli*. 2011; 13(3): 214-222. [Russian]
2. Ivanusa S, Zubarev P, Risman B, Litvinov O. *Sovremennye printsipy lecheniya gnoynykh ran* [Modern principles for the treatment of purulent wounds]. Uchebnoe posobie dlya slushateley fakulteta podgotovki vrachey i ordinatorov po spetsialnosti «Khirurgiya». SPb: Onli-Press; 2017. [Russian]
3. Kalonova IV, Bohdanovska NV. Erhoterapiya v heriatrychniy reabilitatsiyi [Ergotherapy in geriatric rehabilitation]. *Visnyk Zaporizkoho natsionalnoho universytetu. Fizychne vykhovannya ta sport.* 2017; 1: 123-130. [Ukrainian]
4. Tlyasheva LG, Solomatina NV, Babina NA. Silovaya kineziterapiya v profilaktike sarkopenii u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta s degenerativno-distroficheskimi izmeneniyami poyasnichnogo otdela pozvonochnika [Power kinesitherapy in the prevention of sarkopenia in patients of elderly and senile age with degenerative-dystrophic changes in the lumbar spine]. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2017; 23: 11-12. [Russian]
5. Bansal P, Bingemann TA, Greenhawt M, Mosnaim G, Nanda A, Oppenheimer J, et al. Clinician wellness during the COVID-19 pandemic: extraordinary times and unusual challenges for the allergist/immunologist. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8(6): 1781-1790. PMID: 32259628. PMCID: PMC7129776. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.001
6. ECRI Institute. FDA warns of bleeding, infection related to negative pressure wound therapy. *Health Technol Trends.* 2011; 23(6): 4-5, 8.
7. Goryunov SV, Abramov IS, Chaparyan BA, Egorkin MA, Zhidkikh SYu. *Rukovodstvo po lecheniyu ran metodom upravlyaemogo otritsatelnogo davleniya* [Guidance on the treatment of wounds by the method of controlled negative pressure]. M: Aprel; 2013. 130 s. [Russian]
8. Coutin JV, Lanz OI, Magnin-Bissel GC, Ehrich MF, Miller EI, Werre SR, et al. Cefazolin concentration in surgically created wounds treated with negative pressure wound therapy compared to surgically created wounds treated with nonadherent wound dressings. *Vet Surg J*. 2015; 44(1): 9-16. PMID: 24962470. doi: 10.1111/j.1532-950X.2014.12218.x
9. Ojeda-Thies C, Díaz-Gutiérrez AJ, Caba-Doussoux P. Indications for Vacuum-Assisted Wound Closure: When, Where and Why? *European Instructional Lectures, 15th European Federation Congress of National Associations of Orthopedics and Traumatology.* Springer; 2014. Vol 14. p. 47-59. doi: 10.1007/978-3-642-54030-1_5
10. Danylov OA, Rybalchenko VF, Talko MO. Zastosuvannya vakuum-terapiyi pry hniyno-zapalnykh ta trofichnykh zakhvoryuvannyakh m'yakykh tkanyn u ditey [Application of vacuum therapy with purulent-inflammatory and trophic diseases of soft tissues in children]. *Sovremennaya pedyatryya*. 2017; 3(83): 107-111. [Ukrainian]. doi: 10.15574/SP.2017.83.107
11. Sziklavari Z, Ried M, Neu R, Schemm R, Grosser C, Szöke T, et al. Mini-open vacuum-assisted closure therapy with instillation for debilitated and septic patients with pleural empyema. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015; 48(2): e9-16. PMID: 26017017. doi: 10.1093/ejcts/ezv186
12. Terskov DV, Cherdantsev DV, Dyatlov VYu, Kovalenko AA. Evolyutsiya primeneniya otritsatelnogo davleniya dlya lecheniya ran [Evolution of the use of negative pressure for the treatment of wounds]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 3: 135-146. [Russian]
13. Fisher A, Brady B. Vacuum assisted wound closure therapy. *Issues Emerg Health Technol*. 2003 Mar; (44): 1-6. PMID: 12653112
14. Kuzin MI, Kostyuchenok BM. *Rany i ranevaya infektsiya* [Wounds and wound infection]. Ripol Klassik; 2009. 593 s. [Russian]
15. Silin AA. Vakuum-terapiya v lechenii ran. Sovremennye tendentsii [Vacuum therapy in the treatment of wounds. Modern tendencies]. *Voen meditsina*. 2019; 1: 117-122. [Russian]
16. Hoshchynskyi VB, Kokhan RS, Mihenko BO, Herasymets YuM. Mistse vakuumnoi terapiyi u khirurhichnomu likuvanni varykoznoi khvoroby nyzhnikh kintsivok v stadiyi dekompensatsiyi [Place of vacuum therapy in surgical

treatment of varicose disease of the lower extremities in the stage of decompensation]. *Zdobutky klinichnoi ta eksperymentalnoi medytsyny*. 2018; (1): 75-79. [Ukrainian]
17. Obolenskiy VN, Semenistyy AYu, Nikitin VG, Sychev DV. Vakuum-terapiya v lechenii ran i ranevoy infektsii [Vacuum therapy in the treatment of wounds and wound infection]. *RMZh*. 2010; 18(17): 1064-1072. [Russian]
18. Shylenko Yu. *Kompleksne khirurhichne likuvannya hniynykh ran m'yakykh tkanyn u VIL-infikovanykh patsiyentiv* [Complex surgical treatment of purulent wounds of soft tissues in HIV-infected patients]. Natsionalna medychna akademiya pislyadyplomnoi osvity imeni PL Shupyka; 2020. 161 s. [Ukrainian]

УДК 615.83(083.13)(470+571)

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ВАКУУМНОЙ ТЕРАПИИ И КИНЕЗИОТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РАНЕВОМ ПРОЦЕССЕ

Гнатюк В. В., Очередько Л. В.

Резюме. *Цель:* теоретически обосновать возможность комплексного применения вакуумной терапии и кинезиотерапии у лиц пожилого возраста при хроническом раневом процессе.

Материал и методы: в исследовании применялся методологический подход: использовался анализ литературных источников и ресурсов сети Интернет; анализ передового зарубежного и отечественного опыта, метод системного анализа, метод сравнения и сопоставления, организационный анализ.

Результаты. Вакуумная терапия ран рассматривается как дополнительный метод лечения у пациентов с хроническими ранами и ранами, которые продолжительно заживают, что особенно актуально для пожилых людей из-за замедленного обмена веществ и пониженной иммунологической сопротивляемости организма. Вакуумная терапия стимулирует заживление раны путем использования локализованного негативного давления на поверхность раны, способствует удалению избытка экссудата вокруг раны и в ней самой. Другим методом физической терапии, оказывает положительное влияние на процессы восстановления или рекуперации двигательной функции, уменьшение риска возникновения осложнений (тромбоэмболии, заболеваний дыхательных путей, пролежней, контрактур) и сохранении общей физической способности пациента является кинезиотерапия. Кинезиотерапия, главным средством которой являются физические упражнения, направлена на улучшение аэробной работоспособности, мышечной производительности силы и выносливости, растяжение и удлинение мышц, механизмов нейромышечного контроля торможения и возбуждения. Главный смысл физических упражнений наряду с использованием вакуумной терапии заключается в дозированном выполнении физической нагрузки здоровой конечностью или сегментом тела для улучшения трофики в тканях для достижения общетонизирующего и трофического действия, вызванных физическими упражнениями для более быстрого рассасывания продуктов воспаления, предотвращения появления гиперпролиферативных процессов в ранах.

Выводы: теоретически обосновано, что комплексное применение терапии отрицательным давлением и кинезиотерапии может привести к сокращению времени полного заживления ран и уменьшения сроков временной нетрудоспособности / невозможности к самообслуживанию, а также способствовать более раннему восстановлению ежедневной активности.

Ключевые слова: физическая терапия, кинезиотерапия, вакуумная терапия, VAC-терапия, раневой процесс.

UDC 615.83(083.13)(470+571)

Theoretical Substantiation of the Complex Application of Vacuum Therapy and Kinesiotherapy in Chronic Wound Process

Hnatiuk V. V., Ocheredko L. V.

Abstract. *The purpose of the study* was to substantiate theoretically the possibility of complex application of vacuum therapy and kinesiotherapy in elderly people with chronic wound healing.

Materials and methods. The methodological approach was used in the study: an analysis of literary sources and Internet resources; analysis of advanced foreign and domestic experience, system analysis method, comparison method, organizational analysis.

Results and discussion. Vacuum therapy of wounds is considered as an additional method of treatment in patients with chronic wounds and wounds that heal for a long time, which is especially important for the elderly people because of the slowed metabolism and reduced immunological resistance of the body. Vacuum therapy stimulates wound healing by using localized negative pressure on the surface of the wound, and helps to remove excess of exudate around and within the wound. Another method of physical therapy which has a positive effect on the processes of recovery or recuperation of motor function, reducing the risk of complications (thromboembolism, respiratory diseases, pressure ulcers, contractures) and maintaining the patient's overall

physical ability is kinesiotherapy. Kinesiotherapy, the main meaning of which is physical exercise, is aimed at improving aerobic performance, muscle performance of strength and endurance, stretching and lengthening of muscles, mechanisms of neuro-muscular control of inhibition and excitation. Any exercise activates not only the musculoskeletal system, but also all body systems, including nervous, hormonal, immune, which significantly accelerates the healing process. The main meaning of physical exercise, along with the use of vacuum therapy, is the dosed performance of physical activity with a healthy limb or a segment of the body to improve trophicity in tissues to achieve a general tonic and trophic effect caused by physical exercise for a faster resorption of inflammation products, preventing the appearance of hyperproliferative processes in wounds.

Conclusion. It was theoretically substantiated that the combined use of negative pressure therapy and kinesiotherapy can lead to a reduction in the time of complete wound healing and a decrease in the time of temporary disability / inability to self-care, as well as contribute to an earlier restoration of daily activity. Exercise for the elderly may include: aerobic exercise to improve endurance and recovery; body mechanics training; breathing exercises for the prevention of congestion in the lungs; exercises to develop coordination of movements; self-care skills training; ideomotor exercises; perception training; exercises for the amplitude of movements and stretching of soft tissues; relaxation exercises; exercises for general strengthening, strength and endurance.

Keywords: physical therapy, kinesiotherapy, vacuum therapy, VAC-therapy, wound process.

ORCID and contributionship:
Valeriia V. Hnatiuk : 0000-0002-5764-3600 [B,D,F]
Lilia V. Ocheredko : 0000-0002-9142-0208 [A,C,E]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Valeriia V. Hnatiuk
Kharkiv Institute of Medicine and Biomedical Sciences,
Department of Pathological Physiology
11, Sadova St., Kharkiv 61002, Ukraine
tel: +380667501907, e-mail: gvalery.nice@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/jmbs06.05.350
УДК 615.851.3(091)
Іваніків Н. М., Грибок Н. М.

ІСТОРИЧНИЙ РОЗВИТОК, ПОРІВНЯННЯ І ВИКОРИСТАННЯ ЗАНЯТТЄВО-ОРІЄНТОВАНИХ МОДЕЛЕЙ ЕРГОТЕРАПІЇ

Дрогобицький державний педагогічний університет імені Івана Франка, Україна

Мета дослідження полягала у здійсненні порівняльного аналізу моделей ерготерапії на прикладі моделей заняттєвої діяльності (PEOP), канадської моделі заняттєвої діяльності (CMOP), та компетентної заняттєвої діяльності в навколишньому середовищі (COPE), а також подати короткий історичний опис розвитку та становлення моделей в ерготерапії.

Матеріали та методи. Основним методом дослідження є метод аналізу, який був використаний для всебічного розгляду та опису історичного розвитку, порівняння і використання заняттєво-орієнтованих моделей в ерготерапії.

Результати. Заняттєво-орієнтовані моделі ерготерапії не ототожнюються з певною групою клієнтів, дані моделі дотримуються загальної лінії мислення, і це зміцнює теорії, адже, вибір моделі, яка буде використовуватися для підтримки практики, в кінцевому підсумку, залежатиме від знань ерготерапевта. Розуміння цих моделей надасть ерготерапевту знання про те, щоб розглядати людину як особистість та орієнтувати його на клінічні міркування. Варто зазначити, що на даний момент дуже популярна практика, яка орієнтована насамперед на клієнта, вона є основою для взаємодії з людьми у всіх країнах. Під час ерготерапевтичної допомоги ерготерапевт повинен переходити від одного розділу до іншого, щоб забезпечити коригування та вдосконалення. Використання адаптації та ресурсів є засобом вимірювання успіху. Насправді успіх в ерготерапії розглядається як важливий елемент, адже, він підвищує самооцінку та мотивацію приймати нові виклики.

Висновки. Аналізовані нами моделі ерготерапії ґрунтуються на гуманістичних цінностях, вказуючи на те, що ерготерапія виділяє заняттєву активність як позитивну взаємодію людини та навколишнього середовища для впливу на загальне самопочуття. Всі три обговорювані моделі забезпечують чітку структуру процесу ерготерапії. Практична цінність дослідження у цій галузі полягає у виявленні та поясненні можливостей для найефективнішого використання заняттєво-орієнтованих моделей.

Ключові слова: ерготерапевт**,** заняттєва діяльність, заняттєва активність, моделі ерготерапії, середовище.

Вступ. У міру того, як охорона здоров'я рухається до розуміння важливості функції, участі та заняттєвої діяльності, ерготерапевтам буде корисно використовувати теорії, орієнтовані на заняттєву активність для керівництва втручанням. Більшість ерготерапевтів розуміють, що застосування моделей, орієнтованих на заняттєву активність, підтримує найкращі практики, але багато хто зазвичай не використовують ці моделі. Перешкоди у застосуванні теорії включають недостатнє розуміння моделей та обмежені стратегії їх вибору і застосування для досягнення максимальної вигоди для клієнта. Тому необхідне порівняння заняттєво-орієнтованих моделей, надання рекомендацій щодо вибору і поєднання цих моделей на практиці, та забезпечення систематичного підходу до інтеграції моделей, орієнтованих на заняттєву активність, з системами відліку для менеджменту, оцінкою та втручанням.

Обраними моделями для порівняння є: модель заняттєвої діяльності (PEOP), канадська модель заняттєвої діяльності (CMOP), та компетентна заняттєва діяльність в навколишньому середовищі (COPE). Ці моделі були розроблені в однакових часових рамках і є репрезентативними щодо теорії ерготерапії трьох різних країн.

Мета дослідження – здійснити порівняльний аналіз моделей ерготерапії на прикладі моделей заняттєвої діяльності (PEOP), канадської моделі заняттєвої діяльності (CMOP), та компетентної заняттєвої діяльності в навколишньому середовищі (COPE).

Орієнтована на клієнта практика зараз є основою для взаємодії з людьми у багатьох країнах. Модель PEOP була обрана для представлення американської теорії, оскільки вона має чіткий виклад і може застосовуватися до всіх вікових груп і не є специфічною для певної групи клієнтів. Дана модель чітко розбита на декілька елементів, і кожен з них пояснюється окремо.

Американські теоретики Крістенсен та Баум вперше опублікували обґрунтування моделі PEOP у 1991 році, а потім, переопублікували її у 1997 році з деякими змінами та доповненнями. Крістенсен і Баум порівняли модель PEOP з моделлю «екологічних систем» Хоу і Бриггса та теорією самовизначення Децита і Райана і заявили, що ці

моделі мають деяку подібність. Модель PEOP також побудована на попередніх наукових дослідженнях ерготерапії та реабілітації [1, 2]. Модель PEOP – це концептуальна основа, яку ерготерапевти можуть використовувати для підтримки своєї практики. Вона складається з трьох основних частин процесу: по-перше, це дозволяє враховувати характеристики клієнта; по-друге, як вони підтримують оптимальні досягнення у своїй повсякденній діяльності та, нарешті, свою мотивацію. Переконання полягає в тому, що ролі, діяльність та завдання повинні бути важливими для людини. Успішне досягнення особистих цілей та заняттєва діяльність формують особистість і дозволяють їй досягти почуття самоідентичності всередині себе та світу. Вважається також, що внутрішні фактори (психологічні, когнітивні, нейроповедінкові та фізіологічні здібності) та зовнішні фактори, що впливають на їхнє оточення (фізичне, культурне, соціальне та суспільство), є основою або дисфункції, або успіху заняттєвої діяльності. В моделі PEOP підхід до втручання зосереджений на вирішенні проблем. Процес такий:

– ідентифікація або скерування справи;
– скринінг і первинна оцінка;
– визначення потреб;
– план втручання;
– втручання і формувальна оцінка;
– підсумкове оцінювання;
– припинення лікування [1].

Під час ерготерапевтичної допомоги ерготерапевт повинен переходити від одного розділу до іншого, щоб забезпечити коригування та вдосконалення. Успіх розглядається як важливий елемент, оскільки, як вважають, він підвищує самооцінку та мотивацію приймати нові виклики. Використання адаптації та ресурсів є засобом вимірювання успіху [3].

Як і у випадку з моделлю PEOP, CMOP можна обґрунтовувати подібним чином. Однак CMOP має власний інструмент оцінки. Ця модель була обрана для представлення канадської теорії завдяки унікальності її розвитку. Канадські ерготерапевти створили модель на початку 1980-х років на підтримку використання цього підходу і продовжили розробку моделі та її застосування в різних клінічних умовах. Як і PEOP, ця модель дає чіткий процес застосування ерготерапії. Крім того, його додаток можна використовувати для всіх вікових груп, а також для PEOP, незалежно від групи клієнтів [4].

CMOP є теоретичною, скерованою на процес основою для ерготерапії як клієнтоорієнтованої практики. Канадська асоціація ерготерапії (CAOT) та Департамент національного здоров'я та соціального забезпечення спільно розробили цю модель. Модель розроблена на основі керівних принципів канадського вимірювання заняттєвої діяльності. Робоча група канадської асоціації ерготерапії з'ясувала, що вони впевнено взяли участь у створенні концептуального підґрунтя для практики. Раніше модель називалась «Модель заняттєвої діяльності», але в 1997 р. додали слово канадська до назви, із додаванням багатьох нових концепцій [4].

Модель визначає заняттєву діяльність як таку, що стосується самообслуговування, продуктивності та дозвілля. Принципи цієї моделі полягають у тому, що для досягнення клієнтом оптимальних показників у повному обсязі існує тристороння взаємодія середовища, заняттєвої активності та людини, яку слід враховувати. Ключовою частиною моделі є інстинктивне відчуття себе і те, як терапевт може полегшити це для клієнта під час терапії. Модель описує метод втручання для терапії із застосуванням канадської моделі заняттєвої діяльності як специфічного стандартизованого інструменту оцінки. У цій моделі для ерготерапії використовується процес з семи етапів:

1. Виявлення проблем та встановлення пріоритетів.
2. Визначення теорії та необхідних підходів.
3. Точне визначення заняттєвої діяльності та чинників оточуючого середовища.
4. Оцінка сильних сторін та можливостей клієнта.
5. Розробка орієнтованих на клієнта цілей і процесу їх досягнення.
6. Використання заняття для виконання обраних цілей.
7. Дотримання процесу заняттєвого оцінювання [4, 5].

Канадська модель заняттєвої діяльності – це інструмент оцінки, орієнтований на клієнта, який працює як напівструктуроване інтерв'ю, де клієнт визначає проблеми у сфері заняттєвої діяльності. Визначені сфери ефективності оцінюються як за результатами діяльності, так і за задоволеністю, і пріоритети ставляться щодо важливості діяльності для клієнта. Інструмент також дозволяє оцінювати результати. Незважаючи на те, що це інструмент, характерний для моделі, інші інструменти можуть бути використані поряд, коли це потрібно, якщо вони дотримуються підходу, орієнтованого на клієнта.

COPE є остаточною моделлю, яку потрібно пояснити, і вона обрана як репрезентативна для британського підходу у вищезгаданій «сім'ї PEOP». Це найновіша з трьох моделей, проте вона дотримується подібної концепції, як і дві інші. Розмарі Хагедорн використала цю модель, щоб проілюструвати основні процеси та підходи ерготерапії. Хоча ця модель не широко обговорюється, вона була

обрана, щоб продемонструвати теоретичну схожість цього часу в ерготерапії в іншій країні [5, 6].

Розмарі Хагедорн розробляла модель COPE протягом 1995-2000 років, заявляючи, що вплив отримала робота, що проводиться американськими теоретиками щодо заняттєвої діяльності. COPE – це модель, яка застосовує теорію до процесу ерготерапії. Розмарі описує свою модель як «орієнтовану на людину», оскільки клієнт, а також терапевти повинні брати участь у визначенні сфер, що потребують втручання.

Модель окреслює виконання заняттєвої активності у вигляді ієрархії рівнів: організаційного, ефективного та розвиваючого. Розмарі Хагедорн також стверджує, що компетентна, адаптивна заняттєва діяльність залежить від відповідності між вимогами до діяльності, породженими завданням, і оточенням та здатністю людини реагувати на це. Тільки після виявлення проблем та процесу змін, цілі та потреби можуть бути конкретизовані [5, 7].

Наступним етапом процесу COPE є вибір теоретичних підходів. Переконання полягають в тому, що діяльність та виконання завдань вимагають від людини адаптації, реакції та навчання. Розмарі Хагедорн стверджує, що основними процесами втручання є: терапевтичне використання себе, оцінка потенціалу та потреб індивідуальних здібностей, аналіз та адаптація середовища. Модель COPE використовує «трикутник спілкування», щоб скерувати терапевта в процес терапії. Трикутник спілкування складається з трьох областей, які є частиною компетентної діяльності: людина, рід занять та середовище. Терапевт знаходиться у центрі трикутника.

Усі три моделі, що обговорюються, дотримуються орієнтованого на клієнта підходу. Однак модель PEOP може бути застосована в рамках підходу, орієнтованого на сім'ю («сім'я» може бути замінена на «клієнт»), коли клієнт «нездатний самостійно приймати рішення». Модель COPE є найбільш гнучкою у впровадженні, оскільки її фокус може змінитися від відносно директивного до повністю орієнтованого на клієнта, відповідно до ситуації та у відповідь на прогрес клієнтів [2, 5, 8].

Моделі можуть застосовуватися до всіх груп клієнтів, однак у випадку, коли у клієнта є недоліки, що перешкоджають самостійному прийняттю рішень, застосування PEOP та CMOP є більш складним через орієнтованість на клієнта у підході. CMOP – це єдиний стандартизований інструмент оцінки для конкретної моделі, що обговорювались. PEOP підтримує використання як нестандартних, так і стандартизованих оцінок, які орієнтовані на клієнта та відповідних груп клієнтів. COPE дотримується подібної філософії, згідно з якою будь-який орієнтований на клієнта, добре перевірений інструмент може бути використаний для початку, а подальша оцінка може бути зроблена на основі обраної системи оцінювання [3].

CMOP забезпечує чіткий процес для орієнтованого на клієнта підходу до терапевтичного втручання. Такий процес забезпечує людині центральне місце в соціально-екологічному контексті, а не розташування поза середовищем. На відміну від інших двох обговорюваних моделей, ця модель була розроблена національною асоціацією ерготерапії, а не базується виключно на роботі однієї або двох осіб. Розмарі Хагедорн описує цю модель, що вона є чіткою як у викладі, так і в застосуванні. Ця модель із вибраних трьох мала найбільше досліджень та оцінок. Як зазначалося раніше, ця модель також відрізняється тим, що має власний інструмент оцінки. Модель CMOP була добре вивчена і має велику кількість доступної інформації

Чарльз Крістіансен і Керолін Баум стверджували, що їхня модель PEOP базується на загальноприйнятій інформації та дослідженнях, однак модель, поки що, не пройшла належного великого тестування. Модель PEOP дає основу для оцінки поведінки людей, яка поєднує знання про вади, що перешкоджають роботі, середовище, що підтримує ефективність, та індивідуальні потреби, уподобання, стилі та цілі. Обмеження, яке було виявлено, – це процес заняттєвої терапії, який супроводжує модель заняттєвої діяльності. Особисте оточення, здається цілком лінійним у своєму фокусі. У цьому сенсі він не має гнучкості підходу, виявленої в моделі COPE [7].

Розмарі Хагедорн описала модель COPE як відображення британської ідеї та практики. Ця модель не використовувалася широко, і автор зазначає, що причиною цього є те, що модель є відносно нова. Також ця модель не оцінювалась та не досліджувалась самостійно. Однак вона має найбільш гнучкий підхід порівняно з іншими, які вже обговорювались (CMOP та PEOP). Розмарі також заявляє, що модель базується на перевірених і прийнятих гіпотезах і припущеннях [7].

Моделі PEOP, CMOP та COPE мають подібність між собою, часто для пояснення подібної ідеї використовуються лише різні терміни. Всі моделі зосереджуються на орієнтованій на клієнта практиці, коли клієнт активно взаємодіє з терапевтом для виявлення областей дисфункції та процесу і шляху вирішення проблем. Цей процес розширює можливості клієнта і, отже, дає більше шансів на успіх у процесі терапії. Подібність у концепції між моделями дозволяє забезпечити більшу солідарність в теорії ерготерапії та посилює обґрунтованість концепції.

Процес ерготерапії визначений у всіх трьох моделях. Прихід клієнта передбачає збір даних,

виявлення проблеми, розробку плану дій з набором цілей, що мають значення для клієнта та залучення його, а також оцінку як досягаються результати, визначені в процесі. У кожної моделі свій підхід до цього процесу. PEOP застосовує лінійний підхід, тоді як CMOP вважає клієнта центральним, а ерготерапевт працює поряд.

Модель COPE ставить терапевта головним у процесі втручання. Однак усі моделі націлені на терапію, щоб забезпечити оптимальні заняттєві показники здоров'я та добробуту. Усі моделі вважають, що при роботі з клієнтом врахування як особистих факторів (нейро-поведінкових, когнітивних, фізіологічних, психологічних та емоційних) та факторів зовнішнього середовища (фізичних, соціальних, культурних) є необхідним, оскільки вони відіграють центральну роль у заняттєвій діяльності. Моделі розглядають кожного нового клієнта як особистість, а заняттєва активність має певне значення з точки зору потреб цієї людини.

Висновки. Всі три обговорювані моделі забезпечують чітку структуру процесу ерготерапії. Розуміння цих моделей надасть ерготерапевту знання про те, щоб розглядати людину як особистість та орієнтувати його на клінічні міркування. Моделі не ототожнюються з певною групою клієнтів, однак CMOP підходить для ситуації, коли потрібен клієнтоорієнтований підхід. Модель COPE із гнучким підходом підтримуватиме міркування терапевта в ситуаціях, коли клієнти не в змозі вирішити проблему або терапевт вимагає більшої директивності. Усі моделі дотримуються загальної лінії мислення, і це зміцнює теорії. Вибір моделі, яка буде використовуватися для підтримки практики, в кінцевому підсумку залежатиме від знань ерготерапевта. Всі ці моделі ерготерапії ґрунтуються на гуманістичних цінностях і ерготерапія виділяє заняттєву активність як позитивну взаємодію людини та навколишнього середовища для впливу на загальне самопочуття.

Перспективи подальших досліджень полягають у більш детальному вивченні та практичному використанні моделей ерготерапії на прикладі моделей заняттєвої діяльності (PEOP), канадської моделі заняттєвої діяльності (CMOP), та компетентної заняттєвої діяльності в навколишньому середовищі (COPE).

References

1. Hagedorn R. *Tools for Practice in Occupational Therapy- A Structured Approach to Core Skills and Processes*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000. p.9-12.
2. Brown M, Laughey W, Tiffin P. Forging a new identity: a qualitative study exploring the experiences of UK-based physician associate students. *BMJ Open.* 2020; 10(1): e033450 PMID: 31959607. PMCID: PMC7044953. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033450
3. Law M, Baum C, Dunn W. *Measuring Occupational Performance – Supporting Best Practice in Occupational Therapy*. 3th ed. Thorofare (NJ): Slack Inc; 2017. 475 p.
4. Warren A. An Evaluation of the Canadian Model of Occupational Performance and the Canadian Occupational Performance Measure in Mental Health Practice. *Br J Occ Ther*. 2002; 65(11): 115-121. doi: 10.1177/030802260206501106
5. Hagedorn R. *Occupational Therapy - Perspectives and Processes*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2001. 328 p.
6. Davis-Cheshire R, Davis K, Drumm L, Neal S, Norris E, Parker M, et al. The Perceived Value and Utilization of Occupational Therapy Models in the United States. *J Occ Ther Educ*. 2019; 3(2): 1-23. doi: 10.26681/jote.2019.030211
7. Hagedorn R. *Foundations for Practice in Occupational Therapy*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2001. p. 10, 21, 55, 150-155.
8. Gregory M. The Impact of Interprofessional Education on Healthcare Team Performance: A Theoretical Model and Recommendations. In: Paige J, Sonesh ShC, Garbee DD, Bonanno LS, Eds. *Comprehensive Healthcare Simulation: Inter Professional Team Training and Simulation, Comprehensive Healthcare Simulation*. Switzerland: Springer Nature; 2020. 312 h. doi: 10.1007/978-3-030-28845-7

УДК 615.851.3(091)

ИСТОРИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ, СРАВНЕНИЕ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОДЕЛЕЙ ЭРГОТЕРАПИИ

Иваникив Н. Н., Грибок Н. Н.

Резюме. *Цель* исследования заключается в осуществлении сравнительного анализа моделей эрготерапии на примере моделей оккупационной деятельности (PEOP), канадской модели оккупационной деятельности (CMOP) и компетентной оккупационной деятельности в окружающей среде (COPE), а также подать краткое историческое описание развития и становления моделей в эрготерапии.

Материалы и методы. Основным методом исследования является метод анализа, который был использован для всестороннего рассмотрения и описания исторического развития, сравнения и использования оккупационных моделей в эрготерапии.

Результаты. Модели эрготерапии не отождествляются с определенной группой клиентов, данные модели придерживаются общей линии мышления, и это укрепляет теории, ведь выбор модели, которая будет использоваться для поддержки практики, в конечном итоге, будет зависеть от знаний эрготерапевта. Понимание этих моделей предоставит эрготерапевту знания о том, чтобы рассматривать человека как личность и ориентировать его на клинические соображения. Стоит отметить, что на данный момент очень популярна практика, ориентированная прежде всего на клиента, она является основой для взаимодействия с людьми во всех странах. Во время эрготерапевтической помощи эрготерапевт должен переходить от одного раздела к другому, чтобы обеспечить корректировки и совершенствования. Использование адаптации и ресурсов является средством измерения успеха. На самом деле успех в эрготерапии рассматривается как важный элемент, ведь он повышает самооценку и мотивацию принимать новые вызовы.

Выводы. Рассматриваемые нами модели эрготерапии основываются на гуманистических ценностях указывая на то, что эрготерапия выделяет занятия как позитивное взаимодействие человека и окружающей среды для воздействия на общее самочувствие. Все три обсуждаемые модели обеспечивают четкую структуру процесса эрготерапии. Практическая ценность исследования в этой области заключается в выявлении и объяснении возможностей для эффективного использования оккупационных моделей.

Ключевые слова: эрготерапевт, оккупационная деятельность, оккупационная активность, модели эрготерапии, среда.

UDC: 615.851.3(091)

Historical Development, Comparing and Using Activity-Oriented Models of Occupational Therapy

Ivanikiv N. M., Hrybok N. M.

Abstract. *The purpose of the study* is to make a comparative analysis of occupational therapy models based on Person-Environment-Occupation-Performance Model, Canadian Model of Occupational Performance, and competent environmental activities (Care of People with dementia in their Environments), as well as to provide a brief historical review of the development and formation of models in occupational therapy.

Materials and methods. The main research method is the method of analysis, which is used to comprehensively consider and describe the historical development, comparison and using activity-oriented models in occupational therapy.

Results and discussion. Selecting more effective activity-oriented models requires comparing occupation models, making recommendations for selecting and combining these models in practice, and providing a systematic approach to integrating occupational engagement models with reference systems for guidance, evaluation, and intervention.

All models follow a common line of thinking, and this reinforces theories. The choice of model to be used to support the practice will ultimately depend on the therapist's knowledge. Understanding these models will provide the therapist with the knowledge to view the individual as a person and to guide the therapist to clinical considerations. Models are not identified with a specific group of customers, but Canadian Model of Occupational Performance is suitable for situations where a client-oriented approach is required. The Care of People with dementia in their Environments model with a flexible approach will support the therapist's reasoning in situations where clients are unable to solve the problem or the therapist requires more guidance. It is worth noting that at the moment, a very popular practice, which is focused primarily on the client, is the basis for interaction with people in all countries. During occupational therapy, the therapist should move smoothly from one section to another to provide adjustment and improvement. In fact, success in occupational therapy is seen as an important element, because it is believed that it increases self-esteem and motivation to accept new challenges.

Conclusion. The analysed models of occupational therapy are based on humanistic values, indicating that occupational therapy distinguishes classes as a positive interaction between man and the environment to influence the general well-being. All three discussed models provide a clear structure of the occupational therapy process. The practical value of the research in this area is to identify and explain opportunities for the most effective use of occupation-focused models.

Keywords: occupational therapist, occupational performance, occupational activity, occupational therapy models, environment.

ORCID and contributionship:
Nataliia Ivanikiv : 0000-0002-1475-9507 [A,B,C,D,E,]
Nina Hrybok : 0000-0002-8746-2800 [A,B,C,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
Nataliia Ivanikiv
Drohobych Ivan Franko State Pedagogical University,
Department of Physical Therapy, Occupational Therapy
24, Ivan Franko St., Drohobych 82100, Ukraine
tel: +380992349097, e-mail: ivnatalija@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/jmbs06.05.356
UDC 616.28-008.5-085.851.8-057.875-054.6

Kyrychenko M. P., Shenger S. V., Goncharova A. V., Dunaeva O. V.

On the Issue of Functional Vestibular Disorders and Methods of Their Correction in Foreign Students

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Vestibular stimulations influence the somatic-vegetative functions of the organism, including the muscular system. The prevalence of a sedentary lifestyle among students and, especially foreign students, in combination with a prolonged fixed position of the head, promotes to the development of functional-vestibular disorders. This affects both the academic progress and health state of these students.

The purpose of the work was to study the influence of vestibular disorders of the motor and visual analyzers, with the following correction of these disorders by using relax gymnastics with yoga elements.

Materials and methods. The study was carried out during 4 months, and included 52 students from India, studying at the 2nd year of Kharkiv National Medical University. A block of anamnestic and diagnostic-instrumental research methods was used.

Results and discussion. As a result of the observations, it was found that the initial level of body physical development and the degree of an adequacy of the mode of mental work and rest to the nature of the educational process play a large role in the degree of occurrence of vestibular reactions. Particular attention was paid to the assessment of vestibular stability, which was reduced in 21 out of 52 students, which was noted on the basis of the presence of 2 or more parameters defined during the study. These students were included in the experimental group (12 people) and the control group (9 people). All these students had either a reduced level of physical development or various deviations in the level of body physical development. For the students of experimental group three-months cycle of relax-training gymnastics with yoga elements was proposed. For all students, vestibular irritations reduced the accuracy of the performed movements, but for students with a reduced level of physical development, these indicators were worse and more stable. As a result, the students of the experimental group demonstrated positive dynamics of the correction for vestibular adaptation to the studying process in comparison with the students of the control group that did not demonstrate the same results.

Conclusion. The results of the investigation which was carried out allow to formulate the following conclusions: 1) Vestibular reactions depend on the initial level of physical development of students and the nature of the educational process; 2) Regular stimulations of the vestibular apparatus on the background of relaxation and training exercises with yoga elements contribute to an increase in the motor functions of the body; 3) Vestibular irritations cause more frequent and expressed somatic reactions in comparison with vegetative ones.

Keywords: analyzers, foreign students, vestibular disorders, corrective gymnastics, yoga.

Research relation to the programs, plans, and department themes. The work is a fragment of research «Autonomic regulation in students in the process of adaptation to social, temporal and natural factors», the number of state registration is 0118U000947.

Introduction. The functional interdependence of physiological processes in the system of analyzers is constantly formed and develops depending on the physical activity of a person in the specific conditions of his state [1-4].

Particular interest is the nature of vestibular changes against the background of properly performed muscle work. Vestibular irritations affect the somatic-vegetative functions of the body, including the muscular system. Disturbances of the correct periodicity of static and dynamic loads can negatively affect the functioning of the vestibular apparatus [5].

The prevalence of a sedentary lifestyle adversely affects all body functions. This is especially true for students. Long time being in a sitting position damage the motor system and causes the development of chronic muscle overstraining [6, 7].

Another problem is connected with the wrong position of the head. The head tilted forward (reading, writing, typing) causes not only functional changes in the locomotor system, but also in the vestibular apparatus. Being relatively heavy (it weighs from 4.5 to 6.5 kg), the head is not located directly above the shoulders during long fixed position. The center of gravity of the human body is displaced and, therefore the correct balance is disturbed. Taking into consideration that a modern student is in a sitting position on average 10-12 hours it can be assumed that this situation adversely affects the work of the vestibular apparatus.

In the young people living a moment lifestyle and those who alternate the static overstraining with the dynamic muscle loading, such phenomena, as a rule, are not observed.

Foreign students represent a completely different category of students. Being very far from home, in unusual conditions for themselves (social, domestic, etc.), they cannot, and often do not want to pay attention to functional disorders associated with chronic muscle overstraining. Inactive, without initiative, spending most of the time in different passive states, having poor posture, weak musculature, reduced chest sizes, having a wide range of body weight from overweight to underweight, they are forced to participate in studying process trying to fulfill all demands of the curriculum, forming at the same time pre-pathological, and then pathological conditions [8].

The purpose of the work was to study the vestibular stimuli influence on the functional state of the motor and visual analyzers and correction of the revealed disorders by the method of relaxation gymnastics with yoga elements.

Materials and methods of research. During the 4-month observation, 52 students (3 groups) from India were examined. In the conditions of the Department of Physiology of Kharkiv National Medical University the students' anamnestic data were collected and their level of physical development was determined using anthropometric data and fulfilling functional tests. All these students studied at the 2nd course and their age was in the range from 19 years old to 22 years old. Living conditions were satisfactory, the nature of the food and feeding regimen was irregular, night sleep was less than 8 hours, sedentary work took on average 10-12 hours. In anamnesis the chronic diseases were absent. 62% of the investigated students demonstrated decreasing of physical development level, including various disorders of posture, the predominance of a conical and flattened form of the chest, decreasing of respiratory excursion of the lungs, decreased vital lung capacity and functional respiratory tests (breath holding after inhalation and exhalation). 17 students had local variations of deformation of the spinal column. In addition, auscultation of the lungs and heart was carried out. Blood pressure and pulse properties were determined at the state of rest and during and after physical loading (physical exercises). Twice a day body temperature was measured. No gross deviations from the average norm were noted. The investigated students were consulted by a general practitioner.

The state of the vestibular analyzer was tested on the basis of autonomic and somatic reactions that occur when rotating on a Barany chair with head down at a speed of 1 revolution for 2 seconds. The participants of the study underwent 3 times examination: at rest before rotation, immediately after rotation and 3 minutes after stopping rotation. During the study the indexes of the cardiovascular system on the basis of blood pressure and pulse were investigated. We evaluated vestibular stability in our conditions according to:

1. Subjective indicators (absence of complaints, dizziness, nausea, tinnitus aurium, sensation of heat, lack of air);
2. Imbalance (stability in the Romberg position, finger-nasal test),
3. Gait disturbance along in a straight line;
4. Violation of handwriting. The field of vision was determined by the outer, inner, upper and lower meridians using the Foster perimeter.

All experiments were conducted in accordance with the Council of Europe Convention "On the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine Application of Biological and Medicine Achievements (ETS No. 164)" dated 04.04.1997, and the Helsinki Declaration of the World Medical Association (2008).

Results. As a result of the observations, it was found that the initial level of body physical development and the degree of an adequacy of the mode of mental work and rest to the nature of the educational process play a large role in the degree of occurrence of vestibular reactions.

The estimation of vestibular stability showed that 21 from 52 students had a decrease (deterioration) of the stability of the vestibular apparatus, noted on the basis of the presence of 2 or more defined parameters. All these students had either a reduced level of physical development or various deviations in the level of body physical development. For all students, vestibular irritations reduced the accuracy of the performed movements, but for students with a reduced level of physical development, these indicators were worse and more stable.

After rotation in the investigated contingent there were no significant changes. Based on the study, a group of 19 people (11 males and 8 females) with reduced (functionally insufficient) vestibular resistance was determined. They were offered the 3-month cycle of corrective relaxation-training gymnastics with elements of yoga [9]. The gymnastics was held 2 times a day (in the morning before classes and in the evening after classes) lasting 20-25 minutes with obligatory exercises (asanas) for the head and neck.

The main emphasis was placed on such asanas as:

1. Rotational head movements in a standing position.
2. The balancing on the right (left) leg. Asana "Ballerina".
3. The pose of the triangle in a standing position.
4. Asana "The rack over" – the full tilt of the body forward

5. Asana “The Dog”
6. Asana “The Camel”
7. Asana “The Cat”
8. Asana “The Pigeon” and “The Pigeon drinking water”
9. Balance with arms and legs
10. Asana “The Screw”
11. Purna sarpasana
12. Asana “The Bow”
13. Asana “The Swan”
14. Asana “The Plow”
15. Asana “The Wheel”

The choice of asanas was carried out with taking into consideration the level of body physical development of students, individually. It was recommended that the first week (preparatory) was carried out with a limited number of asanas, with slow tempo, incomplete range of motion in the joints, low intensity, prolonged relaxation between asanas, the minimum dosage (number of repetitions). With good tolerance of the students doing this additional (special) physical activity, which was integrated into their daily lives, the exercises became more complicated. All these exercises were recommended to fulfill without feeling any discomfort.

Students drew attention to such details as entering into the asana, being in it and going out of it. All students were instructed on the mode, conditions and technique of the exercises. 7 students refused this correction. They composed the control group (6 males and 1 female). The remaining 12 students (6 males and 6 females) composed the experimental group. After 3 months, these two groups went through the investigation phase again with all the elements of the examination. The received results showed that 8 students (66.7%) demonstrated significant improvement in vestibular stability. At the same time, they also noted a tendency to improvement of general physical indicators of their individual development. 4 students (33.3%) – 3 males and one female did not give positive dynamics of their states. We explained it as not observing the general movement regime during the day and focusing their correction only on the technique of performing exercises. It was clearly insufficient during many hours of mental loading and work. After 4 weeks, an additional examination of the students of both groups was conducted. The complete and stable relief of vestibular incompetence was observed already in 11 students (92.1%). One student, had the decreasing of the negative effects significantly, but yet they were noted in a mild form. When interviewing the students of the experimental group, the positive dynamics of their integration into the educational process was established. It was reflected in the quality of students’ studying at the university.

The students of the control group did not give positive dynamics of vestibular adaptation to the educational to the educational process during the examination. Their functional incompetence of the vestibular apparatus remained the same. The irritation of the vestibular apparatus in all the students of the experimental group showed a decreasing of blood pressure reactions. In the students of the control group, the systolic pressure fluctuation range compared to the initial data was 2.31 + -0.21 mm Hg. Diastolic pressure did not change significantly. Heart rate did not demonstrate the reliable patterns of the reactions to vestibular irritations, with the exception of female students in the control group where there was an increase of heart rate by 4.98 + - 0.21 beats per 1 minute.

Discussion. Various functional disorders of students’ health state suggest an active search for different methods of prevention and correction of these disorders [10, 11]. In the pathogenesis of these conditions, psycho-vegetative influences are clearly traced. They negatively affect the locomotor functions, and through them the adaptive capabilities of various analyzers, including the vestibular one. During the educational process (classroom and at home), an increase of the contribution of the sympathetic nervous system to the general spectrum of the neuro-humoral reaction often leads to an imbalance of various departments of the higher nervous system in comparison with the initial (pre-educational) level. In this regard the individual harmonizing methods for correcting such disturbances should be used and this fact predetermined our choice [10].

Skeletal muscles are able, with appropriate activation, to show considerable strength and power for a rather long time. However, with repetitive monotonous reproduction of the same muscle tension, a progressively developing decrease of working capacity inevitably arises, including mental work. In its simplest form, it is defined as neuromuscular fatigue.

In order to partially compensate for such a condition and the possible extension of performing work (especially sedentary), the entire system of analyzers, including the vestibular one, is stressed. But since the work is long, lasting for many hours, at some stage without organic damage, dysfunctional phenomena occur which when sitting at work are unspectacular and asymptomatic. But they can accumulate and intensify. To a certain extent, the temporal parameters of muscle contraction and muscle relaxation also can contribute to this. The individual differences of these phenomena are certainly obvious: the initial level of physical development, gender, age, health status, body composition, the role of genetic factors, as well as weather, climate and geographical conditions. Nowadays, the search for an averaged low-cost and economically profitable way to normalize the somatic-vegetative functions of students is still actual.

Conclusion

1. The range of vestibular reactions depends on the initial level of physical development and

the degree of adequacy of regimen for mental work and rest to the nature of the educational process.

2. Regular irritations of the vestibular apparatus on the background of a systematic relaxation-training gymnastics with elements of yoga contribute to an increase in the motor functions of the body in students with a static motor stereotype.
3. Vestibular irritations cause more frequent and expressed somatic reactions in comparison with vegetative ones.

Perspectives for further research. As an alternative to this phenomenon, especially among foreign students, a controlled cycle of correction and prevention of functional disorders of the vestibular apparatus in the form of relaxation-training gymnastics with elements of hatha yoga could be performed.

References

1. Boldyn AV, Agasarov LG, Tardov MV, Kunelskaya NL. Rol dysfunktsyy vysochno-nyzhnechelyustnogo sustava y okklyuzyonnykh narushenyy v patogeneze somatogennogo kokhleovestybulyarnogo syndroma [The role of dysfunction of the temporomandibular joint and occlusal disorders in the pathogenesis of somatogenic cochleovobular syndrome]. *Almanakh klynycheskoy medytsyny*. 2016 Oct; 44(7): 798-808. [Russian]. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-7-798-808
2. Patel VR, Zee DS. The cerebellum in eye movement control: nystagmus, coordinate frames and disconjugacy. *Eye (Lond).* 2015; 29(2): 191- 5. PMID: 25397778. PMCID: PMC4330284. doi: 10.1038/eye.2014.271
3. Kheradmand A, Zee DS. Cerebellum and ocular motor control. *Front Neurol*. 2011 2(53):1-15. PMID: 21909334. PMCID: PMC3164106. doi: 10.3389/fneur.2011.00053
4. De Nunzio AM, Nardone A, Schieppati M. Head stabilization on a continuously oscillating platform: the effect of a proprioceptive disturbance on the balancing strategy. *Exp Brain Res*. 2005; 165(2): 261-272. PMID: 15856203. doi: 10.1007/s00221-005-2297-7
5. Sharov BB. Vestybulyarnyy rezonans v statokynetycheskoy funktsyonalnoy systeme [Vestibular resonance in the static functional system]. *Vestnyk Yuzhno-Uralskogo gosudarstvennogo unyversyteta: obrazovanye, zdravookhranenye, fyzycheskaya kultura*. 2007 2 (74):8 8-90. [Russian]. doi: 10.5771/0040-117X-2007-1-88
6. Thyfault JP, Du M, Kraus WE, Levine JA, Booth FW. Physiology of sedentary behavior and its relationship to health outcomes. *Med Sci Sport Exerc*. 2015; 47(6): 1301-1305. PMID: 25222820. PMCID: PMC4362885. doi: 10.1249/MSS.0000000000000518
7. Park JH, Moon JH, Kim HJ, Kong MH, Oh YH. Sedentary Lifestyle: Overview of Updated Evidence of Potential Health Risks. *Korean J Family Med*. 2020; 41(6): 365-373. PMID: 33242381. PMCID: PMC7700832. doi: 10.4082/kjfm.20.0165
8. Booth FW, Roberts CK, Thyfault JP, Ruegsegger GN, Toedebusch RG. Role of Inactivity in Chronic Diseases: Evolutionary Insight and Pathophysiological Mechanisms. *Physiolog Rev*. 2017; 97(4): 1351-1402. PMID: 28814614. PMCID: PMC6347102. doi: 10.1152/physrev.00019.2016
9. Klassycheskaya yoga («Yoga-sutry» Patandzhaly y «Vyasa-bkhashya») [Classical yoga (“Yoga-Sutra” Patanjali and “Vyasa-Bhashya”)]. Per s sanskryta, vved, komment i rekonstruktsyya systemy Ostrovskoy EP, Rudogo VY. M: Nauka; 1992. 264 s. [Russian]
10. Fishman LM, Groessl EJ, Sherman KJ. Serial case reporting yoga for idiopathic and degenerative scoliosis. *Global Advanc Health Med*. 2014; 3(5): 16-21. PMID: 25568820. PMCID: PMC4268609. doi: 10.7453/gahmj.2013.064
11. Eardley-Harris N, Munn Z, Cundy PJ, Gieroba TJ. The effectiveness of selective thoracic fusion for treating adolescent idiopathic scoliosis: a systematic review protocol. *JBI Database System Rev Implementat Rep*. 2015; 13(11): 4-16. PMID: 26657460. doi: 10.11124/jbisrir-2015-2338

УДК 616.28-008.5-085.851.8-057.875-054.6

К ВОПРОСУ О ФУНКЦИОНАЛЬНО-ВЕСТИБУЛЯРНЫХ РАССТРОЙСТВАХ И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ У ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ

Кириченко М. П., Шенгер С. В., Гончарова А. В., Дунаева О. В.

Резюме. Вестибулярные раздражения влияют на соматовегетативные функции организма, включая мышечную систему. Превалирование сидячего образа жизни у учащейся молодежи и, особенно иностранных студентов, в комбинации с длительным фиксированным положением головы способствует развитию функционально-вестибулярных расстройств. Это сказывается, как на успеваемости этих студентов, так и на здоровье.

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния вестибулярных расстройств двигательного и зрительного анализаторов, с последующей коррекцией этих нарушений методом релаксационной гимнастики с элементами йоги.

Объект и методы. Исследование проводилось в течение 4-х месяцев, в которое было включено 52 студента из Индии, обучающихся на 2 курсе ХНМУ. Использован блок анамнестических и диагностически-инструментальных методов исследования.

Результаты. Особое внимание уделялось оценке вестибулярной устойчивости, которое у 21 студента была снижена. Эти студенты вошли в экспериментальную группу (12 человек) и контрольную группу (9 человек). Экспериментальной группе был предложен трёхмесячный цикл коррегирующей релаксационно-тренирующей гимнастики с элементами йоги. Как результат, студенты экспериментальной группы продемонстрировали позитивную динамику коррекции вестибулярной адаптации к учебному процессу, чего не отмечалось у студентов контрольной группы.

Выводы. Результаты исследования позволили сделать следующие выводы: Вестибулярные реакции зависимы от исходного уровня физического развития и характера учебного процесса. Регулярные раздражения вестибулярного аппарата на фоне проводимой релаксационно-тренирующей гимнастики с элементами йоги способствуют повышению моторных функций организма. Вестибулярные раздражения вызывают более частые и выраженные соматические реакции по сравнению с вегетативными.

Ключевые слова: анализаторы, иностранные студенты, вестибулярные расстройства, коррегирующая гимнастика, йога.

УДК 616.28-008.5-085.851.8-057.875-054.6

ДО ПИТАННЯ ПРО ФУНКЦІОНАЛЬНО-ВЕСТИБУЛЯРНІ РОЗЛАДИ ТА МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ У ІНОЗЕМНИХ СТУДЕНТІВ

Кириченко М. П., Шенгер С. В., Гончарова А. В., Дунаєва О. В.

Резюме. Вестибулярні подразнення впливають на сомато-вегетативні функції організму, включаючи м'язову систему. Превалювання сидячого способу життя в учнівської молоді та, особливо у іноземних студентів, в комбінації з тривалим фіксованим положенням голови сприяє розвитку функціонально- вестибулярних розладів. Це позначається, як на успішності цих студентів, так і на стані їх здоров'я.

Метою цього дослідження було вивчення впливу вестибулярних розладів рухового і зорового аналізаторів, з подальшим коригуванням цих порушень методом релаксаційної гімнастики з елементами йоги.

Об'єкт та методи. Дослідження проводилося протягом 4-х місяців, в яке було включено 52 студента з Індії, які навчаються на 2 курсі ХНМУ. Був використаний блок анамнестичних та діагностично-інструментальних методів дослідження. Особлива увага приділялася оцінці вестибулярної стійкості, яке у 21 студента була знижена. Ці студенти увійшли в експериментальну групу (12 осіб) і контрольну групу (9 осіб). Експериментальній групі був запропонований тримісячний цикл корегуючої релаксаційно-тренуючої гімнастики з елементами йоги.

Результати. Як результат, студенти експериментальної групи продемонстрували позитивну динаміку корекції вестибулярної адаптації до навчального процесу, чого не відзначалося у студентів контрольної групи.

Висновки. Результати дослідження дозволили зробити наступні висновки: Вестибулярні реакції залежні від вихідного рівня фізичного розвитку та характеру навчального процесу. Регулярні подразнення вестибулярного апарату на тлі проведеної релаксаційно-тренуючої гімнастики з елементами йоги сприяють підвищенню моторних функцій організму. Вестибулярні подразнення викликають частіші і виражені соматичні реакції в порівнянні з вегетативними.

Ключові слова: аналізатори, іноземні студенти, вестибулярні розлади, корегуюча гімнастика, йога.

ORCID and contributionship:

Michael P. Kyrychenko : 0000-0002-5329-751X [A, B, C, F]
Svetlana V. Shenger : 0000-0001-5382-2225 [B, C, D, F]
Alina V. Goncharova : 0000-0002-8817-2610 [B, C, E, F]
Olga V. Dunaeva : 0000-0002-1057-4046 [B, C, 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
Olga V. Dunaeva
Kharkiv National Medical University,
Medical Faculty 5, Physiology Department
4, Nauky Avenue, Kharkiv 61022, Ukraine,
tel: +380675719309, e-mail: ov.dunaieva1@knmu.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/jmbs06.05.362
УДК 615.851.83

Шупер С. В.[1], Шупер В. О.[2], Трефаненко І. В.[2], Шумко Г. І.[2], Рева Т. В.[2]

ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ ТА ЛЕГЕНЕВА РЕАБІЛІТАЦІЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ COVID-19

[1] Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, Україна
[2] Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Світова пандемія нової коронавірусної хвороби COVID-19 триває вже другий рік поспіль, не зважаючи на приголомшливі успіхи у розробці та впровадженні вакцинації для попередження цього захворювання. Захворюваність зростає в усьому світі, вражаючи людей різних вікових груп. Однією із важливих проблем залишається неможливість передбачити важкий перебіг захворювання, розвиток ускладнень або так званого «лонг-ковіду».

У хворих на COVID-19 переважає ураження дихальної та серцево-судинної системи, що проявляється прогресуванням задишки, зниження сатурації крові киснем і дихальної недостатності та вимагає застосування інтенсивних методів респіраторної підтримки, переважно у пацієнтів із супутніми захворюваннями, такими як цукровий діабет, ожиріння, ішемічна хвороба серця, рак, та хронічне обструктивне захворювання легень.

Особи, що одужали від COVID-19, у яких спостерігалося значне ураження легенів та дихальних шляхів, тривалий час страждають від респіраторних ускладнень внаслідок масивного фіброзування легеневої тканини, розвитку рестриктивних респіраторних порушень, що істотно погіршує якість життя таких пацієнтів.

Мета. У роботі обговорюється доцільність та ефективність легеневої реабілітації та її рекомендованих стратегій у пацієнтів з COVID-19, базуючись на даних сучасної літератури.

Результати. Основою науково обґрунтованого процесу реабілітації є оцінка функціонування на основі Міжнародної класифікації функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я. Реабілітаційний процес базується на стратегії реабілітаційного циклу, який складається з послідовних етапів: оцінювання, призначення, втручання, оцінка якості. Реабілітація проводиться мультидисциплінарною командою; починається з проведення спеціалізованого реабілітаційного обстеження, визначення наявності або ризику виникнення обмеження функціонування, кількісної їх оцінки та створення індивідуального реабілітаційного плану.

Надзвичайно важливим є постійний моніторинг дихальних та гемодинамічних показників пацієнтів перед, під час та після сеансу фізичної терапії для забезпечення безпеки пацієнтів та оцінювання навантаження на кардіореспіраторну систему для оптимізації індивідуального плану та програми реабілітації.

Висновки. З урахуванням етапності застосування засобів фізичної терапії та легеневої реабілітації в залежності від ступеня важкості COVID-19, наявних ускладнень та коморбідної патології, пропонується максимально індивідуальний синдромно-патогенетичний підхід, який реалізує максимальну ефективність кожної реабілітаційної методики в залежності від наявного у пацієнта набору патологічних змін, рівня тренованості та толерантності до фізичного навантаження.

Ключові слова: COVID-19, фізична терапія, легенева реабілітація.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Теоретичне, методологічне та практичне обґрунтування комплексної реабілітації та ефективні методи контролю за станом здоров'я осіб з органічними та функціональними порушеннями» № держ. реєстрації 0118U004148.

Вступ. Нова пандемія коронавірусу-2019 (COVID-19) виникла в китайському місті Ухань наприкінці грудня 2019 року та швидко поширилася на понад 200 країн світу. В даний час зареєстровано більше 220 мільйонів випадків захворювання з більше ніж 4,5 мільйонами летальних випадків.

Основною проблемою при COVID-19 є ураження дихальної та серцево-судинної системи, що призводить до прогресування задишки, зниження сатурації крові киснем і дихальної недостатності та вимагає застосування інтенсивних методів оксигенотерапії, переважно у пацієнтів із супутніми захворюваннями, такими як цукровий діабет, ожиріння, ішемічна хвороба серця, рак, післяопераційне лікування, та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) [1, 2].

Пацієнти на інвазивній та неінвазивній респіраторній підтримці також можуть мати ускладнену вентилятор-асоційовану пневмонію, гострий респіраторний дистрес-синдром, набряк легенів та ателектаз, легеневу емболію з правобічною серцевою недостатністю. Ці ускладнення можуть призвести до тривалого перебування у відділеннях інтенсивної терапії, подовження тривалості респіраторної підтримки та більш високого рівня летальності.

Пацієнти, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії, також піддаються ризику розвитку синдрому наслідків інтенсивної терапії (post-intensive care syndromes (PICS)), який визначається як «фізичні, когнітивні та психічні порушення, що виникають під час перебування в реанімації, після виписки з відділення інтенсивної терапії або виписки з лікарні, а також довгострокове спостереження за пацієнтами інтенсивної терапії» [3]. Крім того, реконвалісценти COVID-19 із значними ураженнями легенів та дихальних шляхів тривалий час страждають від вищезгаданих ускладнень внаслідок масивного фіброзування легеневої тканини, розвитку рестриктивних респіраторних порушень, що істотно погіршує якість життя таких пацієнтів [2, 4].

Існують докази того, що рання реабілітація може покращити короткочасні фізичні результати та якість життя пацієнтів з COVID-19 [5].

Враховуючи, що більшість пацієнтів із COVID-19 мають респіраторне ураження, проведення легеневої реабілітації (pulmonary rehabilitation (PR)) набуває важливого значення у цих пацієнтів для поліпшення результатів лікування та зниження смертності. Визначення легеневої реабілітації, сформульоване Американським торакальним товариством (ATS) та Європейським респіраторним товариством (ERS) у 2013 р. характеризує PR як «комплексне втручання, що ґрунтується на ретельній оцінці пацієнта, за яким слідують індивідуальні методи лікування, які включають, але не обмежуються цим, тренування, навчання та зміну поведінки, покликані поліпшити фізичний та психологічний стан людей з хронічними респіраторними захворюваннями та сприяти довгостроковому дотриманню здоров'язберігаючої поведінки [6]. Проведення PR підвищує толерантність до фізичних навантажень, зменшує депресію та тривогу, сприяє прискоренню одужання, підвищує рівень якості життя (Health Related QoL (HRQoL)) у пацієнтів з різними формами дихальних порушень [7, 8]. Ці поліпшення спостерігаються у пацієнтів з ХОЗЛ, ідіопатичним фіброзуючим альвеолітом інтерстиціальними захворюваннями легенів, інсультом та раком легенів, реконвалісцентів після пневмонії та плевритів та у хворих з порушеннями дихання внаслідок травми спинного мозку [4, 9, 10, 11].

Мета дослідження. Дане дослідження присвячене обговоренню доцільності та ефективності легеневої реабілітації та її рекомендованих стратегій у пацієнтів з COVID-19, базуючись на даних сучасної літератури.

Результати дослідження та їх обговорення. Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 20.04.2021 № 771 затверджено Протокол надання реабілітаційної допомоги пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19) та реконвалісцентам [12]. Обґрунтуванням необхідності впровадження зазначеного Протоколу визначені реабілітаційні потреби пацієнтів із COVID-19, пов'язані з наслідками респіраторної підтримки та тривалої іммобілізації, а також із загостреннями коморбідної патології. До таких наслідків можуть відноситися порушення функції легень, зниження толерантності до фізичних навантажень та м'язова слабкість, делірій та інші когнітивні порушення, порушення ковтання, голосу та спілкування, розлади психічного здоров'я та потреби в психосоціальній підтримці.

Авторами наголошується, що реабілітаційні втручання для пацієнтів з важким перебігом COVID-19 особливо необхідні у гострому періоді. Потреби пацієнтів з COVID-19 у реабілітації залежать від періоду реабілітації, особливостей перебігу захворювання, коморбідної патології [6, 7, 9].

Для надання реабілітаційної допомоги пацієнтам з COVID-19 може бути організована мультидисциплінарна реабілітаційна команда або допомогу надають окремі фахівці з реабілітації, які працюють в реабілітаційному закладі, відділенні, підрозділі, а також у інших відділеннях, підрозділах та інших закладах охорони здоров'я в мобільному режимі, а також в громадах, відповідно до мети та завдань, що зазначені в індивідуальному реабілітаційному плані [7, 13].

Особи, які перехворіли COVID-19 із наявними/тривалими порушеннями функції легень, через 6–8 тижнів після виписки з лікарні повинні пройти комплексну програму легеневої реабілітації, що відповідає встановленим міжнародним стандартам (Quality Standards for Pulmonary Rehabilitation in Adults, 2014; British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults, 2013; American Thoracic Society, Assembly on Pulmonary Rehabilitation «Guidance for re-opening pulmonary rehabilitation programs», 2020). Програма легеневої реабілітація має включати оцінювання пацієнта, індивідуалізовану програму реабілітації, що містить, але не обмежується фізичними вправами, освітою та поведінковими втручаннями, має за мету поліпшити фізичний та психічний стан людей з хронічними респіраторними захворюваннями, сприяти прихильності до лікування та рекомендацій з модифікації факторів ризику [6, 12].

Оцінювання потреб пацієнта у реабілітації потрібно проводити у формі самозвіту за шкалою Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) (**рис. 1**), як частини первинної консультації, щоб допомогти виявити усі симптоми. Самозвіт слід застосовувати лише разом із клінічною оцінкою [14].

Основою науково обґрунтованого процесу реабілітації є оцінка функціонування на основі Міжнародної класифікації функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я (МКФ). Реабілітаційний

Наскільки наразі постраждало ваше повсякденне життя від COVID-19? *Будь ласка, вкажіть, яке з наведених тверджень стосується вас найбільше. Поставте галочку лише в одному полі*	**Поле**	**Оцінка за PCFS**
Я не маю обмежень у щоденному житті, а також симптомів, болю, депресії чи тривоги		0
У щоденному житті я маю незначні обмеження, оскільки можу виконувати всі звичні обов'язки/діяльність, хоча все ще відзначаю постійні симптоми, біль, депресію або тривогу		1
Я страждаю від обмежень у щоденному житті, оскільки час від часу мені потрібно уникати або зменшувати звичні обов'язки/діяльність або збільшувати («наздоганяти») їх із часом через симптоми, біль, депресію чи тривогу. Однак я можу виконувати всі дії без сторонньої допомоги		2
Я страждаю від обмежень у щоденному житті, оскільки не можу виконувати всі звичні обов'язки/дії через симптоми, біль, депресію або тривогу. Однак я можу піклуватися про себе без сторонньої допомоги		3
Я страждаю від серйозних обмежень у щоденному житті: я не у змозі піклуватися про себе, тому залежу від сторонньої допомоги через симптоми, біль, депресію чи тривогу		4

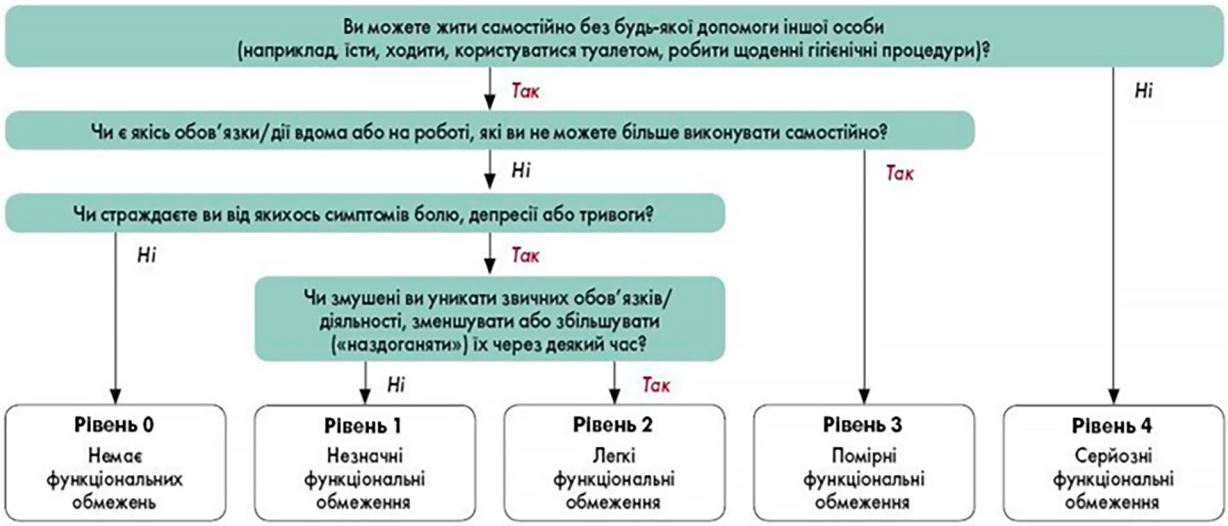


Рис. 1. Анкета для самозвіту пацієнта за шкалою PCFS та Блок-схема для самозвіту пацієнта за шкалою функціонального стану Post-COVID-19 [12]

процес базується на стратегії реабілітаційного циклу, який складається з послідовних етапів: оцінювання, призначення, втручання, оцінка якості. Реабілітація починається з проведення спеціалізованого реабілітаційного обстеження, визначення наявності або ризику виникнення обмеження функціонування, кількісної їх оцінки та створення індивідуального реабілітаційного плану [13, 15].

Надзвичайно важливим є постійний моніторинг дихальних та гемодинамічних показників пацієнтів перед, під час та після сеансу фізичної терапії для забезпечення безпеки пацієнтів та оцінювання навантаження на кардіореспіраторну систему для оптимізації індивідуального плану та програми реабілітації. Для контролю інтенсивності фізичного навантаження мають використовуватись наступні параметри: рівень свідомості, пітливість, зміна кольору обличчя, біль, втома, ЧСС, АТ, SpO_2, ЧДР, дихальний об'єм, частота сеансів/втручань, кількість повторень, кількість підходів, тривалість діяльності за добу, показники за шкалою Борга (**рис. 2**).

Шкала суб'єктивної оцінки фізичного навантаження (Rating of Perceived Exertion Scale, Borg RPE Scale) була запропонована професором Стокгольмського університету Гуннаром Боргом (Gunnar Borg). Вона являє собою інструмент оцінки фізичного навантаження в суб'єктивному її сприйнятті. Пацієнт, аналізуючи свої відчуття, оцінює, наскільки важко йому виконувати конкретний вид активності (вправу). Для об'єктивізації оцінки

Бал	**Задишка**
0	Відсутня
0,5	Дуже, дуже слабка (ледве помітна)
1	Дуже слабка
2	Слабка
3	Помірна
4	Більш тяжка
5	Тяжка
6, 7	Дуже тяжка
8, 9	Дуже, дуже тяжка
10	Максимальна

Рис. 2. Шкала суб'єктивної оцінки задишки Борга (Rating of Perceived Exertion Scale, Borg RPE Scale) [14]

важкості для пацієнта певної фізичної активності потрібно аналізувати зв'язок між відчуттям пацієнта, частотою пульсу (пацієнта та нормативною) і конкретним видом активності [14].

Фізична терапія під час стаціонарного лікування осіб із тяжким перебігом COVID-19, що перебувають на інвазивній ШВЛ обирається відповідно до рівня свідомості та можливості пацієнта співпрацювати з фізичним терапевтом та протипоказана у разі гемодинамічної нестабільності пацієнта. Фізична терапія розпочинається, коли пацієнт досяг мінімальної клінічної стабільності. Рекомендовано позиціювання пацієнта з метою оптимізації легеневої вентиляції, вентиляційно-перфузійного співвідношення та попередження виникнення ускладнень. Респіраторні втручання фізичної терапії, спрямовані на зменшення задишки, очищення дихальних шляхів, тренування скелетних м'язів та підтримку/відновлення активності повсякденної життєдіяльності протипоказані [7, 9, 12].

Фізична терапія під час стаціонарного лікування осіб із середньою тяжкістю і тяжким перебігом COVID-19 без інвазивної ШВЛ у гострому періоді має на меті оптимізацію дихальної функції для поліпшення контролю дихання, розширення грудної клітки та виведення мокротиння. Результатом активного впровадження допустимих засобів фізичної терапії може стати зменшення залежності пацієнта від апарату штучної вентиляції легень та поліпшення функції легень, зниження смертності пацієнтів, покращення легеневої вентиляції та оксигенації, зменшення тривалості госпіталізації пацієнта, попередження ускладнень та підвищення якості життя. У цей період можуть застосовуватись активні фізичні вправи для кінцівок, тулуба, вправи для поліпшення повсякденної активності (зокрема в межах ліжка і поза ліжком), вправи для поліпшення рівноваги, ходьба тощо. Контроль критеріїв безпеки пацієнта здійснюється протягом усього заняття та враховується для прийняття рішення про припинення або модифікації навантаження та забезпечення респіраторної підтримки [5, 16].

Фізична терапія під час стаціонарного лікування осіб із COVID-19 у післягострому реабілітаційному періоді продовжується та розширюється відповідно до покращення стану хворого, залежно від ступеня дихальної недостатності та пов'язаних з нею фізичних та емоційних порушень. Засоби фізичної терапії мають бути скеровані на нормалізацію дихання, збільшення сили дихальних м'язів, контрольоване дихання, збільшення екскурсії грудної клітки, очищення дихальних шляхів. Заняття припиняється у разі розвитку надмірної втоми, виникнення болю в грудній клітці, сильного кашлю, порушення зору, появи головного болю, запаморочення, серцебиття, пітливості, втрати рівноваги. Відповідно до реабілітаційного обстеження та індивідуальних завдань фізичної терапії та із врахуванням стану пацієнта продовжують застосовуватися активні фізичні вправи для кінцівок, тулуба, вправи для поліпшення активності повсякденної життєдіяльності, вправи для поліпшення рівноваги, вправи для відновлення фізичної витривалості. Перед випискою проводиться заключне оцінювання з визначенням потреби в продовженні фізичної терапії [7, 11, 15].

Фізична терапія у довготривалому періоді реабілітації у пацієнтів з COVID-19 та реконвалісцентів показана частині хворих, не зважаючи на те, що стан більшості людей з буде поліпшуватися та відновлюватися протягом 4 - 12 тижнів. У пацієнтів з низькою та дуже низькою толерантністю до фізичних навантажень рекомендується виконувати свою повсякденну діяльність та додаткові фізичні вправи низької та середньої інтенсивності з короткими інтервалами. Протягом перших 6 тижнів після виписки із стаціонару слід використовувати оцінку 4 (з 10) за шкалою задишки і втоми Борга як максимального порогу інтенсивності вправ. Важливо проводити контроль сатурації та ЧСС у спокої, під час та після фізичної терапії, причому нижній рівень сатурації у спокої має бути 90%, а під час фізичних навантажень не повинен знижуватися нижче 85%. Застосування фізичної терапії в цьому періоді має за мету поліпшення активності повсякденної діяльності, збільшення м'язової сили та рівноваги, фізичної витривалості та розслаблення, поліпшення функції дихання [17, 18].

Через 6 тижнів після виписки необхідно повторно визначити потребу пацієнта у фізичній терапії, подальшу її мету та завдання відповідно до фактичного рівня фізичного функціонування на основі тестувань. На цьому етапі реабілітації суб'єктивна оцінка фізичного навантаження та задишки не повинна перевищувати максимальний бал 6 (з 10) за шкалою Борга, а інтенсивність навантаження - 60-80% від максимальної. Рекомендовано забезпечити поступове збільшення частоти тренувань, інтенсивності та тривалості на основі потреб пацієнта, мети, завдань фізичної терапії та фізичних можливостей [12, 19, 20].

Особливу увагу слід приділити станам та ускладненням, які потребують негайного припинення реабілітаційних заходів або є протипоказами для проведення фізичної терапії. До таких станів відносяться ЧСС у спокої < 40 або > 130 ударів на хвилину; ЧД > 40 на хвилину; сатурація киснем в спокої ≤ 90% та/або під час фізичних вправ/активності < 85%; порушення серцевого ритму; набряк кінцівок (підозра на тромбоз глибоких вен); гостра задишка (підозра на ТЕЛА); біль за грудиною, в ділянці серця; надмірне потовиділення, зміна

кольору обличчя, занепокоєння/тривога; температура тіла > 38,0°; виснаження (оцінка за шкалою Борга ≥5 з 10 в спокої); високий АТ в спокої (180/100 мм рт. ст.) [5, 7, 12, 20].

Висновки та перспективи подальших досліджень.

1. Реабілітація пацієнтів, які перенесли COVID-19, повинна бути комплексною і враховувати наявні патологічні зміни в органах і системах, вираженість яких визначається тяжкістю хвороби і обсягом тканинного ураження; ятрогенні ураження, пов'язані з побічною дією лікарських препаратів і медичними маніпуляціями (трахеостомія, інтубація); вплив коморбідності; психологічні особливості пацієнта.
2. З урахуванням цього практично неможливо запропонувати універсальну схему реабілітації. Тому пропонується максимально індивідуальний синдромно-патогенетичний підхід, який реалізує максимальну ефективність кожної реабілітаційної методики в залежності від наявного у пацієнта набору патологічних змін, вихідного стану пацієнта, ступеня важкості та етапу перебігу COVID-19.
3. Етапне застосування методів фізичної терапії та легеневої реабілітації, засноване на ретельній оцінці стану пацієнта з вибором індивідуальної терапії, є необхідним у таких пацієнтів з метою прискорення одужання, поліпшення фізичної форми, психологічного стану; прихильність до здоров'язберігаючих поведінки.
4. Формування та реалізація реабілітаційних програм повинні ґрунтуватися на показаннях та протипоказах до окремих методик, їх можливій взаємодії під ретельним динамічним моніторингом поточного стану пацієнта та толерантності до фізичного навантаження із використанням сучасних інструментів оцінювання на основі Міжнародної класифікації функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я.

References

1. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020; 34: 101623. PMID: 32179124. PMCID: PMC7102608. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623
2. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Med Res*. 2020; 7(1): 11. PMID: 32169119. PMCID: PMC7068984. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0
3. Stam HJ, Stucki G, Bickenbach J. Covid-19 and Post Intensive Care Syndrome: A Call for Action. *J Rehab Med*. 2020; 52: jrm00044. PMID: 32286675. doi: 10.2340/16501977-2677
4. Jones SE, Barker RE, Nolan CM, Patel S, Maddocks M, Man WDC. Pulmonary rehabilitation in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis*. 2018; 10(S12): S1390-S1399. PMID: 29928521. PMCID: PMC5989101. doi: 10.21037/jtd.2018.03.18
5. Wang TJ, Chau B, Lui M, Lam GT, Lin N, Humbert S. Physical Medicine and Rehabilitation and Pulmonary Rehabilitation for COVID-19. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020 Sep; 99(9): 769-774. PMID: 32541352. PMCID: PMC7315835. doi: 10.1097/PHM.0000000000001505
6. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188: e13-e64. PMID: 24127811. doi: 10.1164/rccm.201309-1634ST
7. Kurtaiş AY, Füsun KB, Özyemişci TÖ, Kutay Ordu Gökkaya N, Ünsal Delialioğlu S, Sonel Tur B, et al. Pulmonary rehabilitation principles in SARS-COV-2 infection (COVID-19): The revised guideline for the acute, subacute, and post-COVID-19 rehabilitation. *Turkish journal of physical medicine and rehabilitation.* 2021; 67(2): 129-145. PMID: 34396064 .PMCID: PMC8343147. doi: 10.5606/tftrd.2021.8821
8. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complementary therapies in clinical practice*. 2020; 39: 101166. PMID: 32379637. PMCID: PMC7118596. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101166
9. Bissett B, Gosselink R, van Haren FMP. Respiratory Muscle Rehabilitation in Patients with Prolonged Mechanical Ventilation: A Targeted Approach. *Crit Care*. 2020; 24(1): 103. PMID: 32204719. PMCID: PMC7092518. doi: 10.1186/s13054-020-2783-0
10. Singh SJ, Barradell A, Greening NJ, Bolton C, Jenkins G, Preston L, et al. British Thoracic Society survey of rehabilitation to support recovery of the post-COVID-19 population. *BMJ Open*. 2020; 10(12): e040213. PMID: 33268418. PMCID: PMC7712930. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040213
11. Abdullahi A. Safety and Efficacy of Chest Physiotherapy in Patients With COVID-19: A Critical Review. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 454. PMID: 32793618. PMCID: PMC7385182. doi: 10.3389/fmed.2020.00454

12. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complementary therapies in clinical practice*. 2020; 39: 101166. PMID: 32379637. PMCID: PMC7118596. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101166
13. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 20.04.2021 № 771. Protokol nadannia reabilitatsiinoi dopomohy patsiientam z koronavirusnoiu khvoroboiu (COVID-19) ta rekonvalistsentam [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 20.04.2021 № 771. Protocol for the provision of rehabilitation care to patients with coronavirus disease (COVID-19) and reconvalescents] [Internet]. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_771_covid19_rehabilit.pdf [data zvernennia 07.09.2021]. [Ukrainian]
14. Carda S, Invernizzi M, Bavikatte G, Bensmaïl D, Bianchi F, Deltombe T, et al. The role of physical and rehabilitation medicine in the COVID-19 pandemic: The clinician's view. *Annals of physical and rehabilitation medicine.* 2020; 63(6): 554-6. PMID: 32315802. PMCID: PMC7166018. doi: 10.1016/j.rehab.2020.04.001
15. Borg GAV. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exercise*. 1982; 5(14): 377-81. doi: 10.1249/00005768-198205000-00012
16. Chinese Association of Rehabilitation Medicine. [Recommendations for respiratory rehabilitation of COVID-19 in adult]. *Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi*. 2020; 43: E029. [Chinese]. PMID: 32294814. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20200228-00206
17. Gloeckl R, Leitl D, Jarosch I, Schneeberger T, Nell C, Stenzel N, et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in COVID-19: a prospective observational cohort study. *ERJ Open Research*. 2021; 7: 1-11. PMID: 34095290. PMCID: PMC7957293. doi: 10.1183/23120541.00108-2021
18. Shukla M, Chauhan D, Raj R. Breathing exercises and pranayamas to decrease perceived exertion during breath-holding while locked-down due to COVID-19 online randomized study. *Complement Ther Clin Pract*. 2020; 41: 101248. PMID: 33074110. PMCID: PMC7554491. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101248
19. Iannaccone S, Castellazzi P, Tettamanti A, Houdayer E, Brugliera L, de Blasio F, et al. Role of Rehabilitation Department for Adult Individuals With COVID-19: The Experience of the San Raffaele Hospital of Milan. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020; 101(9): 1656-1661. PMID: 32505489. PMCID: PMC7272153. doi: 10.1016/j.apmr.2020.05.015
20. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: Interim Guidance on Rehabilitation in the Hospital and Post-Hospital Phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. *Eur Respir J*. 2020; 56(6): 2002197. PMID: 32817258. PMCID: PMC7427118. doi: 10.1183/13993003.02197-2020
21. Borg, K., Stam, H. Editorial: Covid-19 and Physical and Rehabilitation Medicine. *J Rehab Med*. 2020; 52(4): jrm00045. PMID: 32286673. doi: 10.2340/16501977-2679

УДК 615.851.83

ФИЗИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ЛЕГОЧНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Шупер С. В., Шупер В. А., Трефаненко И. В., Шумко Г. И., Рева Т. В.

Резюме. Мировая пандемия новой коронавирусной болезни COVID-19 продолжается уже второй год подряд, несмотря на потрясающие успехи в разработке и внедрении вакцинации для предупреждения этого заболевания. Заболеваемость растет во всем мире, поражая людей разных возрастных групп. Одной из важных проблем остается невозможность предсказать тяжелое течение заболевания, развитие осложнений или так называемого «лонг-ковида».

У больных COVID-19 преобладает поражение дыхательной и сердечно-сосудистой системы, проявляется прогрессированием одышки, снижением сатурации крови кислородом и дыхательной недостаточностью и требует применения интенсивных методов респираторной поддержки, преимущественно у пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, ожирение, ишемическая болезнь сердца, рак, хроническое обструктивное заболевание легких.

Реконвалисценты COVID-19, у которых наблюдалось значительное поражение легких и дыхательных путей, длительно страдают от респираторных осложнений вследствие массивного фиброзирование легочной ткани, развития рестриктивных респираторных нарушений, что существенно ухудшает качество жизни таких пациентов.

Цель. В работе обсуждается целесообразность и эффективность легочной реабилитации и ее рекомендованных стратегий у пациентов с COVID-19, основываясь на данных современной литературы.

Результаты. Основой научно обоснованного процесса реабилитации является оценка функционирования на основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Реабилитационный процесс базируется на стратегии реабилитационного цикла,

состоит из последовательных этапов: оценивание, назначение, вмешательство, оценка качества. Реабилитация проводится мультидисциплинарной командой; начинается с проведения специализированного реабилитационного обследования, определения наличия или риска возникновения ограничения функционирования, количественной их оценки и создания индивидуального реабилитационного плана.

Чрезвычайно важным является постоянный мониторинг дыхательных и гемодинамических показателей пациентов до, во время и после сеанса физической терапии для обеспечения безопасности пациентов и оценки нагрузки на кардиореспираторную систему для оптимизации индивидуального плана и программы реабилитации.

Выводы. С учетом этапности применения средств физической терапии и легочной реабилитации в зависимости от степени тяжести COVID-19, имеющихся осложнений и коморбидной патологии, предлагается максимально индивидуальный синдромно-патогенетический подход, который реализует максимальную эффективность каждой реабилитационной методики в зависимости от имеющегося у пациента набора патологических изменений, уровня тренированности и толерантности к физической нагрузке.

Ключевые слова: COVID-19, физическая терапия, легочная реабилитация.

UDC 615.851.83

Physical Therapy and Pulmonary Rehabilitation in Patients with COVID-19

Shuper S. V., Shuper V. O., Trefanenko I. V., Shumko G. I., Reva T. V.

Abstract. The global pandemic of the novel coronavirus disease COVID-19 is continueing for the second year, despite tremendous progress in the development and implementation of vaccinations to prevent this disease. The incidence is increasing all over the world, affecting people of different age groups. The inability to predict the severe course of the disease, the development of complications or the so-called “long-COVID” remain one of the most important problems.

In patients with COVID-19, damage to the respiratory and cardiovascular systems prevails, manifests itself in the progression of shortness of breath, decrease in blood oxygen saturation and respiratory failure and requires the use of intensive methods of respiratory support, mainly in patients with concomitant diseases such as diabetes mellitus, obesity, coronary heart disease, cancer, chronic obstructive pulmonary disease.

COVID-19 reconvalescents, who had significant lung and airway damage, suffer from respiratory complications for a long time due to massive fibrosis of the lung tissue, the development of restrictive respiratory disorders, which significantly impairs the quality of life of such patients.

The purpose of the study was to discuss the feasibility and effectiveness of pulmonary rehabilitation and its recommended strategies in patients with COVID-19, based on data from modern literature.

The evidence-based rehabilitation process is governed by a functional assessment using the International Classification of Functioning, Disability and Health. The rehabilitation process is based on the strategy of the rehabilitation cycle and consists of sequential stages: assessment, appointment, intervention, quality estimation. Rehabilitation is provided by the multidisciplinary team and begins with a specialized rehabilitation examination, determining the presence or risk of a functional limitation, quantifying them and creating an individual rehabilitation plan.

Continuous monitoring of patients’ respiratory and hemodynamic parameters before, during and after a physical therapy session is essential to ensure patient safety and assess cardiorespiratory stress in order to optimize an individualized plan and rehabilitation program.

Conclusion. Taking into account the phased use of physical therapy and pulmonary rehabilitation, depending on the severity of COVID-19, existing complications and comorbid pathology, a maximally individual syndromic-pathogenetic approach is proposed that realizes the maximum effectiveness of each rehabilitation technique, depending on the patients’ pathological changes, the level of fitness and exercise tolerance.

Keywords: COVID-19, physical therapy, pulmonary rehabilitation.

ORCID and contributionship:

Sergij V. Shuper : 0000-0002-4883-9273 [A, B, D, F]
Vira O. Shuper : 0000-0001-9881-1757 [A, B, D, F]
Iryna V. Trefanenko : 0000-0002-7751-9412 [B, E, F]
Galina I. Shumko : 0000-0002-2087-9396 [B, D, E]
Tetyana V. Reva : 0000-0002-7047-5795 [B, D, E]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Vira O. Shuper
Chernivtsi, Bukovinian State Medical university
Department of internal medicine, clinical pharmacology and occupational diseases
9, Vorobkevicha St., apt. 32, Chernivtsi 58001, Ukraine
tel: +380504759240, e-mail: sssrlug@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/jmbs06.05.370
UDC 613.83(477)=111
Khrypunova Tetiana

Relationships between the Ukrainian Public's Awareness of Psychotropic Drugs, Stigmatizing People Taking Psychotropic Drugs and Stopping Psychotropic Drug Medication without Consulting with a Doctor

University of Medicine in Prague, Czech Republic

The purpose of the study was to outline possible relationships between public awareness of psychotropic drugs, stigmatization of people suffering from mental disorders and discontinuation of drugs without consultation with a doctor in Ukraine.

Materials and methods. This study is based on the analysis of data obtained through an electronic questionnaire filled out by the Ukrainian public. Until April 2021 the questionnaire was freely available to everyone who wanted to take part in the survey. The questionnaire was distributed via an Internet link. Based on the obtained data, the respondents were divided into different categories depending on their education, profession (a medical worker was analyzed separately). Also, the respondents who had personal experience of using psychotropic drugs were interviewed especially deeply and in more details, depending on which group of drugs they used (antidepressants / antipsychotics / anxiolytics). The separate place in the study was given to identifying the general awareness of the Ukrainian public about correct and erroneous judgments about psychotropic drugs.

Results and discussion. Based on the obtained data, main factors which are influencing people awareness of psychotropic drugs were identified, as well as the approximate percentage of citizens with erroneous judgments about psychotropic drugs. Thanks to the results of the questionnaire, the main possible reasons for the withdrawal of treatment with psychotropic drugs by patients without consultation with the attending physician were suggested (identified).

Conclusion. It can be concluded from the obtained data that a person's awareness in the field of psychotropic drugs is most influenced by their own experience of their use. For this reason, the author would be interested to know how psychiatric patients are informed by their physicians. The author is aware that the amount of data obtained is not completely sufficient to create a significant picture of the general situation, but she hopes that the obtained data will still allow to get some idea of the situation as a whole. In conclusion, not only the obtained results in this study were outlined, but also possible further actions to obtain a more accurate picture of the situation were mentioned, and the topic of the next study was indicated in order to solve the identified problem.

Keywords: Ukraine, psychotropic drugs, discontinuation of drugs, stigmatization, awareness of psychotropic drugs.

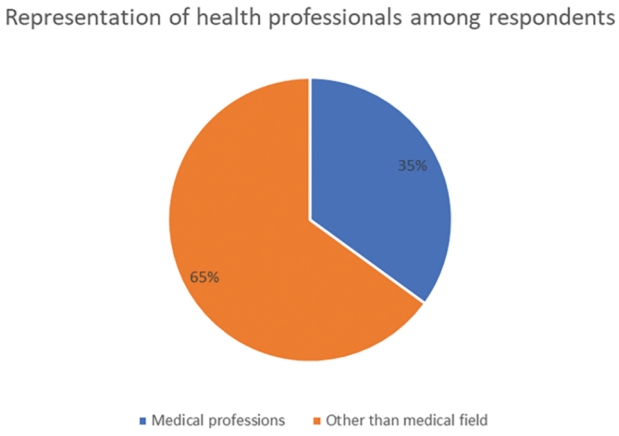
Introduction. The introduction of psychotropic drugs into clinical practice has been marked as a breakthrough in psychiatry, and since then new, more modern preparations have been appearing on the market, enabling increasingly effective treatment. On the other hand, even today, the stigmatization of people suffering from mental disorders persists and many patients discontinue prescribed drugs without consulting their doctor.

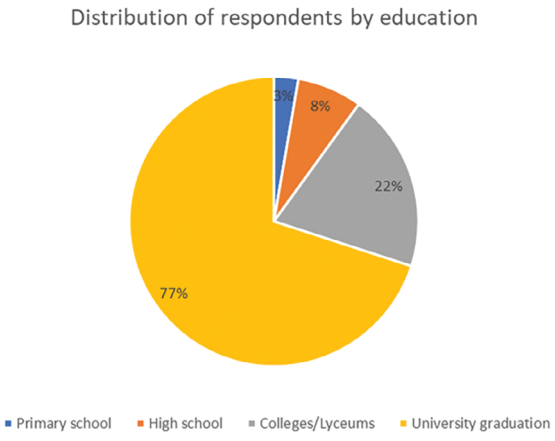
The purpose of the study. In this work, we aim to outline possible relationships between public awareness of psychotropic drugs (hereinafter referred to as awareness), stigmatization of people suffering from mental disorders (hereinafter referred to as stigmatization) and discontinuation of drugs without consultation with a doctor (hereinafter non-adherence) in Ukraine. However, the most space of this article is devoted to possible causes of non-adherence.

Links:

1. https://med-luban.by/polinform/307-chto-takoe-stigma-stigmatizatsiya-samostigmatizatsiya-i-kak-ee-izbezhat.html
2. https://www.healthline.com/health/what-is-a-psychotropic-drug
3. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-61632012000400003

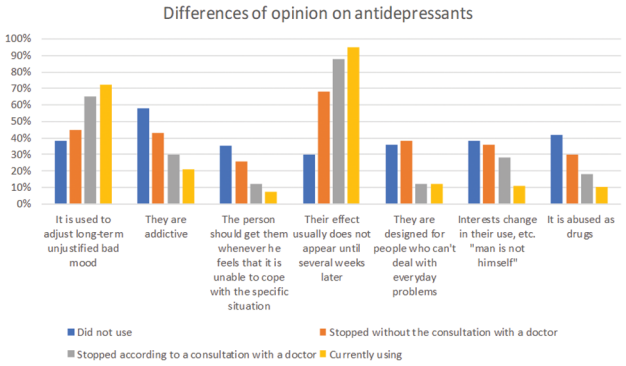
Materials and methods. This work is based on the data provided in the questionnaire, which was shared via an Internet link. The link was first shared among users of the social network Facebook, later shared by the Depression & Hope page, and after was shared among users of the social network VKontakte. 462 responses were received, 3 of which were excluded because the answer of the respondent age was not realistic, so these responses were considered as irrelevant. Due to the method of distributing the questionnaire, it was not possible to obtain a representative sample of respondents for the total population of Ukraine. Only about 22% of respondents were men, the average age of the respondent was 28 years old and almost 35% of respondents work or study in the medical field. Then the answers were sorted into different categories and were compared according to the goals of this work. The categories were mainly based on experience with psychotropic drugs and medical education.

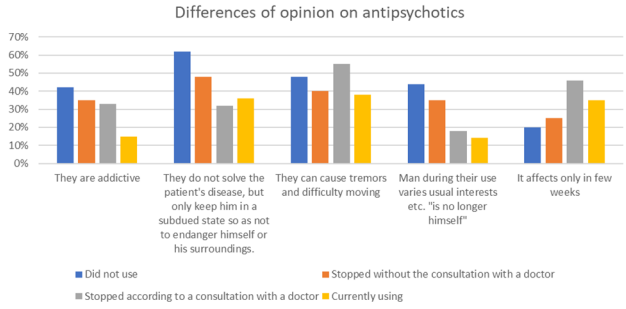


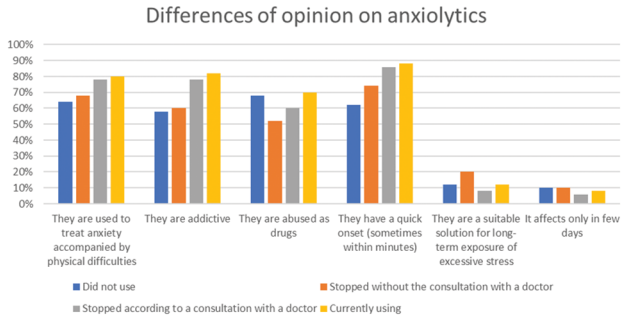


Results. We obtained the largest differences in the answers when divided according to the respondents' experience with psychotropic drugs. The best informed were those who were at that moment taking psychotropic drugs, slightly less those who had been taking them, but who had discontinued them in collaboration with a doctor. Respondents who discontinued medication without consulting a physician were less informed than those who discontinued medication in collaboration with a physician. The least informed were those who had never taken psychotropic drugs.

There were also some differences between the responses of men and women and between health professionals and lay people. However, these differences were not very significant compared to the above distribution. This can be evidenced by the fact that in the group of people who have never used psychotropic drugs, 42% are health professionals and in the group of people who are currently taking psychotropic drugs, only 10%, and yet the answers show a significant impact of their own experience on information.

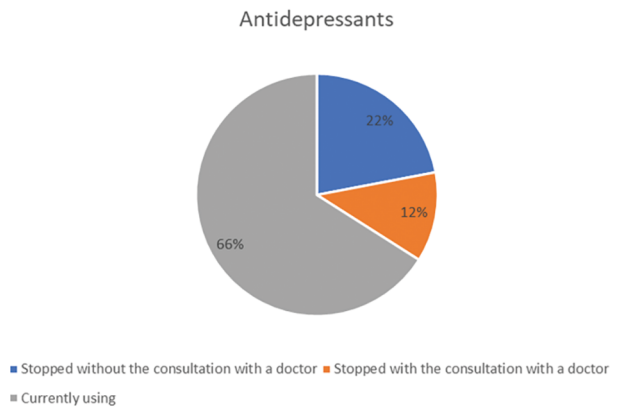


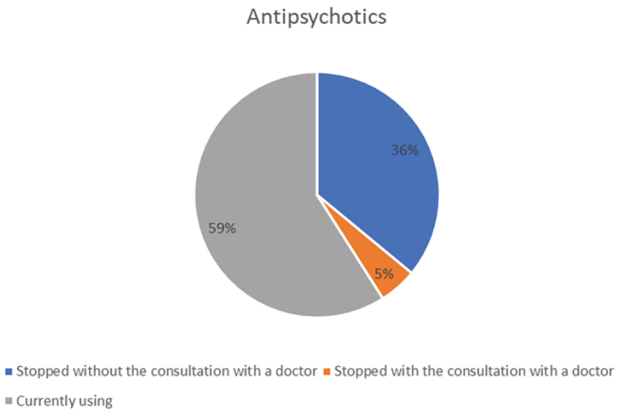


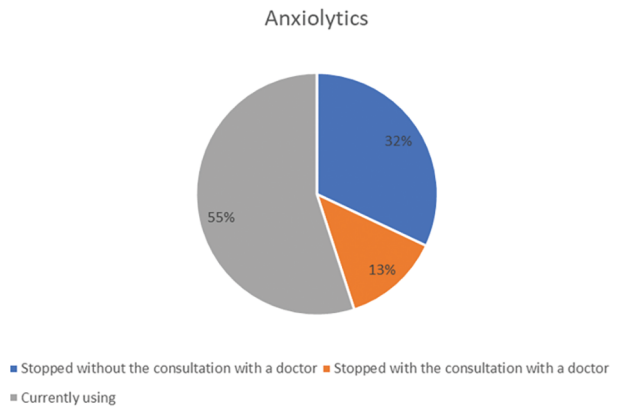


We also got an overview of how often patients stop taking psychotropic drugs and for what reason. Of those who reported experience with antidepressants (136 people in total), 67% are currently taking them, 10% have discontinued them in collaboration with a doctor and 23% have discontinued them without consulting a doctor. Of those who reported experience with the use of antipsychotics (a total of 41 people), 63% are currently taking it, 7% have discontinued it in cooperation with a doctor and 30% have

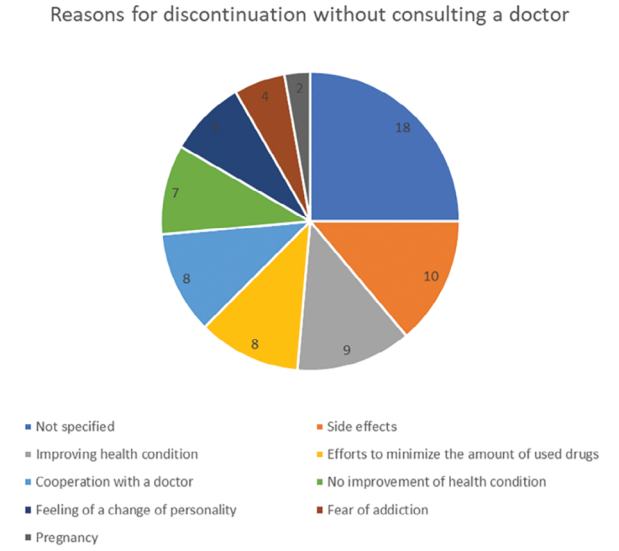
discontinued it without consulting a doctor. Of those who reported experience with the use of anxiolytics (a total of 80 people), 50% are currently taking it, 14% have discontinued it in cooperation with a doctor and 36% have discontinued it without consulting a doctor.



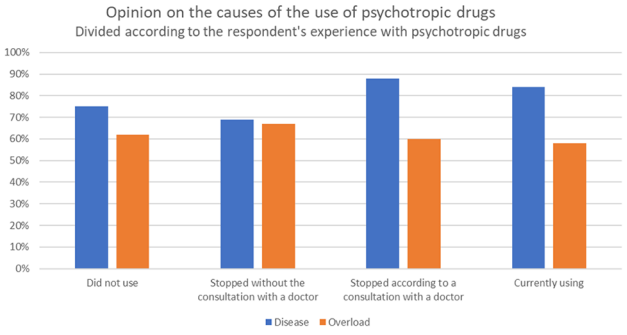




Respondents who discontinued medication without consultation (72 people were able to provide multiple responses) did not state a reason in 18 cases. Others cited side effects in 10 cases, in 9 cases improved mental state, in 8 cases they tried to minimize the amount of drugs used, in 8 cases they indicated the inability to cooperate with the doctor (antipathy, forgot to use, after taking the package they did not visit the doctor, etc.), in 7 cases they stated that they did not observe any effect, in 6 cases they were convinced that the drug changed their personality, in 4 cases they stated fear of addiction, in 2 cases pregnancy and no one stated as a reason for the reaction of the environment or persuasion of others.



Respondents did not comment much on openly stigmatizing views. Only 5% of respondents considered the use of psychotropic drugs as a manifestation of weakness or incapacity, 4% of respondents considered persons taking psychotropic drugs to be dangerous and 1% of respondents described persons taking psychotropic drugs as fools. Respondents most often identified people using psychotropic drugs as ill in 80% of responses, and 60% of respondents consider the use of psychotropic drugs to be the result of exposure to excessive stress. A possible connection with non-adherence emerged in these opinions. Respondents who discontinued psychotropic drugs without consulting a physician considered those who use psychotropic drugs to be ill in 69% of cases (least of all groups) and respondents who discontinued psychotropic drugs in cooperation with a physician considered persons who use psychotropic drugs to be ill in 88% of cases (most of all groups).



Two indirectly stigmatizing statements were hidden in the questionnaire in possible questionnaires. The first is about antidepressants, and it says, “They are for people who cannot deal with everyday problems”, and attributes weakness or disability to people taking antidepressants. This statement was signed as

a true one by 14% of all respondents and in the group of respondents who stopped psychotropic drugs without consulting a doctor, even 28%. The second statement, which concerned antipsychotics, was “They do not solve the patient’s illness, but only keep the patient in a subdued state so as not to endanger himself or his surroundings”. This statement was signed as a true one by 44% of all respondents and 56% of the group of respondents who discontinued psychotropic drugs without consulting a doctor.

About 20% of respondents appear to believe that psychotropic drugs in general are misused for recreational purposes. More specifically, in the case of antidepressants it is 23% of respondents and in the case of antipsychotics 19% of respondents.

Discussion. This work outlines possible relationships in the issue under study, but the relatively small number of respondents and their unrepresentative composition does not allow making absolutely substantiated statements about the situation in Ukraine on the basis of these data. Therefore, the author considers it useful to repeat this survey on a larger number of respondents with a representative composition.

Due to the dissemination method (described in the chapter named “Materials and methods”), the questionnaire was probably completed mainly by people who are significantly more interested in the issue, which may influence the survey results. Another difficulty arising from the way the questionnaire was distributed is the lack of any feedback on how seriously the respondents approached the questionnaire.

Links:

1. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-61632012000400003
2. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1535931/

Conclusion. From the obtained data, it can be concluded that a person’s awareness in the field of psychotropic drugs is most influenced by their own experience of their use. For this reason, the author would be interested to know how psychiatric patients are informed by their physicians.

In the case of non-adherence to treatment, the author came to two possible reasons. One of them may be the perception of the use of psychotropic drugs as a manifestation of one’s own weakness or inability to independently cope with the routine daily aspects of life. Another likely reason is the lack of mutual understanding and awareness on the part of the attending physician.

Perspectives of further research. Based on the second reason for non-adherence with the patient’s treatment, which is insufficient patient awareness or insufficient understanding between the patient and the attending physician, the author would like to specify more clearly and narrow the field of further research.

The author singles out the main area of activity of the analysis of psychiatrists’ and psychotherapists’ work during the consultation of patients. The main topic will be the study of the availability and depth of information offered to patients by the attending physician. The main purpose of this study will be to evaluate and offer recommendations to both parties to solve the problem and to inform patients better, first of all, about their health situation and the importance of treatment. Undoubtedly, the questions of cancellation or replacement of drugs will also be raised, but under the strict supervision of the attending physician.

Also, the author aims to raise awareness of the healthy part of the Ukrainian public about psychotropic drugs and dispel well-established erroneous judgments and myths about them.

References

1. What Is a Psychotropic Drug? Available from: https://www.healthline.com/health/what-is-a-psychotropic-drug
2. Boelman L, Smeets HM, Knol MJ, Braam AW, Geerlings MI, de Wit NJ. Psychotropic drug use in patients with various chronic somatic diseases. *Eur J Psychiat.* 2012 26(4). doi: 10.4321/S0213-61632012000400003
3. Psykhotropnye lekarstvennye sredstva [Psychotropic medicines]. [Russian]. Available from: https://gxpnews.net/terminologiya/psixotropnye-lekarstvennye-sredstva/
4. Rasshyrenye dostupnosty psykhotropnykh sredstv y uluchshenye praktyky ykh yspolzovanyya [Expanding the availability of psychotropic agents and improving the practice of their use]. [Russian]. Available from: https://www.who.int/mental_health/policy/Improving%20Access%20and%20Use%20of%20Psychotropic%20Medicines_ru.pdf
5. Faktory styhmatyzatsyy lyts s psykhycheskymy rasstroystvamy [Factors of stigmatization of persons with mental disorders]. [Russian]. Available from: http://www.psychiatry.ru/siteconst/userfiles/psystigm.pdf
6. Chto takoe styhma, styhmatyzatsyya, samostyhmatyzatsyya y kak ee yzbezhat [What is stigma, stigmatization, samstygmatization and how to avoid it]. [Russian]. Available from: https://med-luban.by/polinform/307-chto-takoe-stigma-stigmatizatsiya-samostigmatizatsiya-i-kak-ee-izbezhat.html
7. 3D printing of diazepam-containing pharmaceutical forms for the treatment of patients addicted to benzodiazepines. Available from: https://angeliniaward.cz/en/2018-2019-edition/
8. Brust JC. Neurological complications of substance abuse. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1992;70:193-203. PMID: 1535931

УДК 613.83(477)=111

ОТНОШЕНИЯ МЕЖДУ ОСВЕДОМЛЕННОСТЬЮ УКРАИНСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОСТИ О ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТАХ, СТИГМАТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ ПСИХОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, И ПРЕКРАЩЕНИЕМ ПРИЕМА ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ БЕЗ КОНСУЛЬТАЦИИ С ЛЕЧАЩИМ ВРАЧОМ

Хрипунова Татьяна

Резюме. *Целью* работы явилось исследование взаимосвязи между осведомленностью украинской общественности о психотропных препаратах, стигматизацией пациентов, употребляющих психотропные препараты, и прекращением приема психотропных препаратов пациентами без консультации с лечащим врачом.

Материал и методы. Данное исследование основано на анализе данных, полученных посредством электронной анкеты, заполняемой украинской общественностью, и до апреля 2021 года находившейся в свободном доступе для всех желающих принять участие в анкетировании через интернет-ссылки.

На основании полученных данных, респонденты были разделены по различным категориям в зависимости от их образования, профессии (отдельно были проанализированы работники медицинских специальностей). Респонденты, имеющие личный опыт использования психотропных препаратов, были опрошены более подробно, в зависимости от того, какую группу лекарств они использовали (антидепрессанты / антипсихотики / анксиолитики). Отдельное место в исследовании заняло выявление общей осведомленности украинской общественности о верных и ошибочных суждениях о психотропных препаратах.

Результаты. Наибольшие различия в ответах были получены при разделении респондентов согласно опыта применения психотропных препаратов – принимающих препараты; прекративших прием в сотрудничестве с врачом; прекратив самостоятельно; никогда не принимавшие психотропные препараты. Были также различия между ответами мужчин и женщин, а также между медицинскими работниками и непрофессионалами в медицинской сфере.

На основании полученных данных были определены основные факторы, которые влияют на осознание людей о психотропных препаратах, а также приблизительный процент граждан с ошибочными суждениями о них. Благодаря результатам анкеты были определены основные возможные причины прекращения пациентами лечения психотропными препаратами без консультаций с лечащим врачом.

Выводы. Отношение человека к психотропным препаратам чаще формируется на собственном опыте применения - как проявление собственной слабости или неспособности самостоятельно справляться с рутинными повседневными аспектами жизни, а также недостаточном взаимопонимании и информированности со стороны лечащего врача.

Ключевые слова: Украина, психотропные препараты, отказ от медикаментов, стигматизация, осведомленность о психотропных средствах.

УДК 613.83(477)=111

ВІДНОСИНИ МІЖ ОБІЗНАНІСТЮ УКРАЇНСЬКОЇ ГРОМАДСЬКОСТІ ПРО ПСИХОТРОПНІ ПРЕПАРАТИ, СТИГМАТИЗАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ПРИЙМАЮТЬ ПСИХОТРОПНІ ПРЕПАРАТИ, І ПРИПИНЕННЯ ПРИЙОМУ ПСИХОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ БЕЗ КОНСУЛЬТАЦІЇ З ЛІКАРЕМ

Хрипунова Тетяна

Резюме. *Метою* роботи було вивчення взаємозв'язку між поінформованістю української громадськості про психотропні препарати, стигматизацією пацієнтів, що вживають психотропні препарати, та припиненням прийому психотропних препаратів пацієнтами без консультації з лікарем.

Матеріал та методи. Дане дослідження засноване на аналізі даних, отриманих за допомогою електронної анкети, що заповнювалась українською громадськістю, і до квітня 2021 роки перебувала в вільному доступі для всіх бажаючих взяти участь в анкетуванні через інтернет-посилання.

На підставі отриманих даних респонденти були розділені на різні категорії залежно від їх освіти, професії (окремо були проаналізовані працівники медичних спеціальностей). Респондентів, які мали особистий досвід використання психотропних препаратів, було опитано більш докладно, в залежності від того, яку групу ліків вони використовували (антидепресанти / антипсихотики / анксіолитики). Окреме місце в дослідженні зайняло виявлення загальної поінформованості української громадськості про вірні та помилкові судження про психотропні препарати.

Результати. Найбільші відмінності у відповідях були отримані при поділі респондентів згідно досвіду застосування психотропних препаратів – тих, хто приймають препарати; які припинили прийом у співпраці з лікарем; припинивши самостійно; ніколи не приймали психотропні препарати. Були також відмінності між відповідями чоловіків і жінок, а також між медичними працівниками і непрофесіоналами в медичній сфері.

На підставі отриманих даних було визначено основні чинники, які впливають на усвідомлення людей про психотропні препарати, а також приблизний відсоток громадян з помилковими судженнями про них. Завдяки результатам анкети були визначені основні можливі причини припинення пацієнтами лікування психотропними препаратами без консультацій з лікарем.

Висновки. На необізнаність людини в області психотропних препаратів найбільше впливає власний досвід їх використання - як прояв власної слабкості або нездатності самостійно справлятися з рутинними повсякденними аспектами життя, а також недостатнє взаєморозуміння та інформованість з боку лікаря.

Ключові слова: Україна, психотропні препарати, відмова від медикаментів, стигматизація, обізнаність про психотропних засобах.

ORCID and contributionship:
Tetiana Khrypunova : 0000-0003-4344-013X [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
Tetiana Khrypunova
University of Medicine in Prague
1094, Duškova, 5-Smíchov, Praha 15000, Czech Republic
tel: +420728248903, e-mail: tanyatatatata@yandex.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

ГУМАНІТАРНІ ПИТАННЯ МЕДИЦИНИ І ПРОБЛЕМИ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ ШКОЛІ

DOI: 10.26693/jmbs06.05.376
УДК 378.147.091.315.7:613
Завгородній І. В., Меркулова Т. В., Літовченко О. Л., Лисак М. С.

ПРОБЛЕМАТИКА ВИКОРИСТАННЯ ЗМІШАНОГО НАВЧАННЯ ПРИ ВИКЛАДАННІ ДИСЦИПЛІНИ «ГІГІЄНА ТА ЕКОЛОГІЯ»

Харківський національний медичний університет, Україна

З кожним роком збільшується швидкість розповсюдження нових освітніх моделей у вищій школі, одним з яких є змішане навчання. Це сучасна технологія, що має широкі перспективи для використання і подальшого розвитку, приваблює студента і дозволяє вчитися за індивідуальною освітньою траєкторією. У статті висвітлені особливості запровадження елементів змішаного навчання при опануванні дисципліни «Гігієна та екологія» студентами 6 курсу медичного університету.

Мета дослідження. Визначити особливості використання та шляхи подальшого вдосконалення моделі змішаного навчання при викладанні дисципліни «Гігієна та екологія».

Матеріал та методи дослідження. Методологічною основою дослідження є концепція особистісно-орієнтованого навчання, теорія, принципи і власний досвід використання інформаційних систем при запровадженні змішаної моделі навчання.

Результати дослідження. В результаті проведеного дослідження встановлено: при вивчені дисципліни «Гігієна та екологія» доцільно використовувати технологію «перевернутого класу», яка позитивно впливає на рівень засвоєння матеріалу. Впровадження елементів змішаного навчання при опануванні дисципліни призвело до зростання педагогічного навантаження в частині виконання викладачем значних об'ємів методичної роботи, пошуку адекватних й актуальних джерел науково-медичної інформації, актуалізовало необхідність створення єдиної методичної системи в закладі.

Заключення. Проблемами, що потребують поступового вирішення на шляху до ефективного використання можливостей змішаного навчання в медичному університеті є організація безперервного навчання викладачів щодо розвитку їх цифрових компетентностей, активне сприяння використанню та створенню відкритих інформаційних ресурсів, розподіл процентного співвідношення самостійної роботи студентів та трудомісткості аудиторної роботи в мережі.

Ключові слова: змішане навчання, гігієна та екологія, інформативно-комунікативні компетенції, освітня траєкторія.

Вступ. Розвиток медичної освіти в Україні, є одним з пріоритетних напрямків державної політики [1]. Медична реформа в Україні торкається не тільки практичної ланки охорони здоров'я але й передбачає зміни в підготовці майбутніх лікарів, підвищення кваліфікації викладачів, запровадження у навчальний процес інноваційних та інформативних технологій на рівні світових стандартів [2, 3]. З кожним роком збільшується швидкість розповсюдження інформаційного середовища, відбувається його інтенсифікація, розширення та доступність, що призводить до зміни траєкторії освітнього середовища у бік активного використання інтернет-технологій. Наразі задля ефективної професійної адаптації молодий фахівець повинен вміти продуктивно використовувати широкий спектр інформаційних ресурсів для швидкого й адекватного вирішення професійних завдань. Крім того, загрозливі реалії різкої зміни епідемічної ситуації додали особливої актуальності використанню технологій дистанційної освіти.

Сучасний педагогічний процес спрямований на встановлення взаємозбагачуваних відносин між його учасниками, забезпечення адаптації студентів до сучасних соціально-економічних умов, самореалізацію і розкриття творчого потенціалу особистості. В даний час в центрі уваги всіх суб'єктів педагогічного процесу знаходиться особистість того, хто навчається, формуючи сталу тенденцію переходу системи професійної освіти від принципу

«освіта на все життя» до принципу «освіта через усе життя».

Проте досягнення поставленого перед системою вищої медичної освіти завдання – підготовка висококваліфікованого конкурентоспроможного фахівця відповідно до міжнародних професійних стандартів, недосяжно ані при використанні виключно традиційної системи освіти, ані дистанційної. Саме тому на сучасному етапі з метою підвищення конкурентоспроможності освітніх послуг, якісного оновлення змісту освіти необхідний поліпарадігмальний підхід до вибору педагогічних технологій із поєднанням різних методів викладання, гнучких освітніх моделей і стилів. Це й являє собою «blended learning» (змішане навчання) – освітня технологія, в якій поєднуються і взаємопроникають очне і електронне навчання з можливістю самостійного вибору учнем часу, місця, темпу і навчальної траєкторії [4, 5].

Мета дослідження – визначити особливості використання та шляхи подальшого вдосконалення моделі змішаного навчання при викладанні дисципліни «Гігієна та екологія».

Матеріал та методи дослідження. Методологічною основою дослідження є концепція особистісно-орієнтованого навчання, теорія, принципи і власний досвід використання інформаційних систем при запровадженні змішаної моделі навчання.

Результати дослідження та їх обговорення. «Гігієна та екологія» – одна з провідних фундаментальних дисциплін у системі вищої медичної освіти. В рамках цієї дисципліни студентами 6 курсу спеціальності «Медицина» вивчається вплив факторів природного та антропогенного середовища на стан здоров'я людини і суспільства, відбувається набуття базових знань, що на близьку перспективу стануть основою успішного складання другого етапу єдиного державного кваліфікаційного іспиту, а у глобальному сенсі сформують провідні компетенції висококваліфікованого лікаря.

Науково-педагогічний склад кафедри гігієни та екології №2 вже протягом багатьох років використовує можливості електронних засобів навчання, інтегруючи їх в освітній процес (електронна пошта, спілкування в відкритих/закритих групах соціальних мереж, передача інформації за допомогою флеш-носіїв, хмарні технології, блоги, персональні сайти тощо). Цей, спочатку стихійний процес інформатизації, на сучасному етапі став одним з інноваційних факторів розвитку педагогічних технологій, що відповідають принципам особистісно-орієнтованого навчання [4]. Сьогодні спостерігається позитивна динаміка інтеграції даних принципів до кафедральної моделі викладання в частині перерозподілу форм взаємодії учасників освітнього процесу у бік превалювання таких форм як студент-студент, студент-контент, студент-зовнішні ресурси.

Перевагами електронного навчання є: безпосередньо інтерактивна співдія та висока залученість студентів у навчальний процес; покращення індивідуалізації, за рахунок різноманіття електронних ресурсів; більш широке комунікаційне поле (взаємодія через системи комунікації, соціальні мережі і їх аналоги з різновікової, географічно і соціально розподіленою групою. Недоліками є: заздалегідь закладені варіанти реакції електронного ресурсу на дії студента, відстрочка реакції викладача при онлайн-взаємодії; опосередковане (через комп'ютерну комунікацію) формування особистих зав'язків та обмеженість емоційної взаємодії [4].

У протиріч он-лайн технологіям перевагами традиційного очного навчання залишаються швидкість реакції на все, що трапляється зараз й формування людських взаємовідносин з емоційною взаємодією. Серед недоліків можна визначити: обмежений час для отримання зворотного зв'язку з викладачем та неможливість електронної взаємодії з навчальними матеріалами на друкованих носіях; обмеження уніфікованою освітньою траєкторією для всіх студентів; обмеженість комунікаційного поля (взаємодія з невеликою групою одногрупників, схожою за віком, географічному положенню і соціальним статусом) [4].

Безумовно, навчання у медицині не може проводитися тільки он-лайн, специфіка професії потребує клінічного та практичного досвіду. У такий спосіб змішане навчання, поєднуючи переваги аудиторної роботи із технологічними можливостями он-лайн середовища, є альтернативним рішенням даної проблеми [2, 3, 6].

Серед інноваційних моделей викладання, як то Face-to-Face Driver, Lab Rotation, Flex, Online Lab, Self-blend, Online Drive, на нашу думку, при вивчені дисципліни «Гігієна та екологія» доцільно використовувати технологію «перевернутого класу» (Flipped Classroom). Ця модель є одною з найвідоміших та зручних серед інших моделей змішаного навчання, яка активно використовується у вищих медичних закладах, та позитивно сприяє на рівень засвоєння матеріалу [7-10].

У модель «перевернутий клас» покладено наступне: студенти самостійно розбирають основи теми за допомогою он-лайн матеріалів, а потім під час практичного заняття переважно в малих дискусійних групах (до 4-5 студентів) спільно із викладачем обговорюють найбільш складні питання й моменті, які були їм незрозумілі. При такій моделі, як і у змішаному навчанні загалом, роль викладача трансформується із ментора до т'ютора, який

перебуває в ролі наставника-консультанта, «менеджера» навчального процесу, виступає гарантом організації і підтримки самостійної когнітивної діяльності здобувачів освіти. У кінці заняття студентам пропонується вирішення ситуаційних задач та тестування, для закріплення самостійно вивченої інформації. Зміст інформаційного і тестового контенту повинен бути складений таким чином, щоб стимулювати за потреби повторно опрацювати тему за допомогою онлайн-матеріалу. Виявлені складнощі, сприяють більш ефективному обговоренню теми з викладачем на занятті. При використанні даного прийому навчання, у викладача з'являється більше вільного часу на практичному занятті, наприклад, для розбору цікавих фактів, відпрацювання практичних навичок, проведення лабораторних робіт тощо.

Оформлюючи електронні матеріали курсу дисципліни, викладачі кафедри, виходячи зі своїх інформативно-комунікативних компетенцій, використовують різні мультимедійні програми, що робить матеріал більш привабливим, додає варіативності його сприйняттю, дозволяє значно скоротити час та підвищити пізнавальну мотивацію студентів з різними рівнями засвоєння матеріалу. Незалежно від форми проведення заняття з гігієни та екології студенти заповнюють спеціально розроблені паперові зошити, які мають основні розділи за структурою дисципліни, містять питання для самостійної підготовки, базові практичні й тестові завдання. Використання зошитів допомагає студентам відстежити де вони знаходяться в модулі та вистроїти власну траєкторію опанування дисципліни.

При оцінці результатів навчання активно використовуються електронні елементи (тести, автоматичні домашні завдання, ситуаційні завдання для повторення в ході виконання аудиторних занять тощо). Використання електронних тестів сприяє об'єктивізації оцінювання знань, скорочує витрати часу викладача на усне опитування, допомагає при оцінці проміжних результатів та спрощує систему допуску до диференційованого заліку за мінімальної участі викладача.

Сучасний спектр цифрових форматів викладання і навчання в медицині є дуже неоднорідним. Окрім використання класичних навчальних платформ існують й інноваційні інструменти соціальної комунікації, включаючи мобільні, інтерактивні, персоналізовані платформи, які безумовно збагачують педагогічний процес. З перших етапів запровадження на кафедрі гігієни та екології № 2 змішаного навчання, використання інтерактивних елементів проводилось за допомогою міжнародної платформи підтримки дистанційного навчання Moodle. Погоджуючись з іншими дослідниками [5], слід визнати, що привабливими перевагами для використання даної платформи є простий web-інтерфейс; підтримка різних мультимедійних програм та будь-якого електронного контенту; розмежування режимів доступу в систему, чіткий розподіл прав адміністратора, викладача, студента; доступність повного звіту щодо входження користувача в систему і роботу над різними модулями; відносна простота використання при складанні тестових й практичних завдань, автоматична оцінка тестів із визначенням термінів виконання й кількості спроб. Основна частина он-лайн занять проводилась у форумі із використанням чатів та віртуальних аудиторій.

Наразі підсумовуючи перший досвід активного використання, серед позитивних переваг blended learning викладачами кафедри вже визначені наступні:

- мобільність студентів і викладачів із науково-освітніми цілями;
- підвищення об'єктивізації оцінки знань завдяки використанню різноманітних цифрових інструментів;
- підвищення мотивації студентів до особистого розвитку;
- сприяння розвитку інформаційно-комунікаційних компетентностей;
- набуття нового педагогічного досвіду, постійного самонавчання та підвищення кваліфікації викладача, що збагачує загальну якість освіти.

При цьому, активне використання методів змішаного навчання при викладанні дисципліни «Гігієна та екологія» висвітлило й певні складності на перших етапах його впровадження. Одним з вагомих проблемних питань постало зростання педагогічного навантаження в частині виконання викладачем значних об'ємів методичної роботи (створення наочних матеріалів, банків ситуаційних і тестових завдань, електронних посібників тощо). Крім того, постійне збільшення об'ємів навчальної інформації спонукає до необхідності пошуку адекватних та актуальних її джерел і це час від часу підіймає питання використання інформації захищеної авторським правом. Отримання дозволу від правовласника подекуди тривалий та складний процес, в той час як викладачі часто обмежені часом при підготовці матеріалів до занять. Вирішенням проблеми, на нашу думку, може стати створення й розвиток системи відкритих навчальних та наукових ресурсів в єдиному університетському просторі, що розміщені у вільному доступі, або мають ліцензію на їх вільне використання чи переробку [6, 11].

Наступним необхідним пазлом успішної інтеграції елементів он-лайн освіти є наявність відповідного рівня підготовки викладача, здатність до

швидкого опанування й використання інноваційних технологій, розвиток спеціальних навичок і прийомів педагогічної майстерності [12]. Оскільки на теперішньому етапі не всі викладачі використовують інформаційно-комунікативні технології у повному обсязі, то й потенціал сучасних технологій залишається недостатньо реалізованим. Крім того, якщо формування кафедральної моделі змішаного навчання відбувається в рамках єдиного освітнього простору національного медичного університету, то й подальше її проектування повинно включати компоненти, що не тільки гармонують один із одним, але й створюють єдину методичну систему у закладі в цілому.

Викладачі кафедри також стикнулись із необхідністю чіткого структурування й розподілу тематики для самостійного вивчення студентами та обов'язкового опанування в межах аудиторної роботи. Так, можливості он-лайн вебінарів дещо обмежені при розгляді ситуаційних завдань із використанням формул й розрахунків (розрахунки показників природнього й штучного освітлення, об'ємів та кратності вентиляції приміщень, показників фізичного розвитку дітей та підлітків тощо). Безпосереднього спілкування викладача й студента потребують теми, що включають опанування важливих гігієнічних методик (оцінка параметрів мікроклімату приміщень, фізичних факторів виробничого середовища, запиленості й мікробної забрудненості повітря) та розгляд основних принципів складання й оцінки проектної документації щодо забудівлі населених місць, території лікарень, дитячих закладів та інше.

Серед малих, проте важливих проблем не інтелектуального характеру, які забезпечують стале використання інновацій, слід зазначити наявність відповідного технічного оснащення викладачів і безперебійного інтернет зв'язку.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Змішане навчання є прогресивною освітню технологію, що має широкі перспективи для використання і подальшого розвитку, приваблює студента і дозволяє вчитися за індивідуальною освітньою траєкторією. Технології, що використовуються на сучасному етапі, полегшують надбання необхідних знань через збільшення варіативності сприйняття та координацію навичок.

Запровадження моделі змішаного навчання потребує точної систематизації, алгоритмізації, структурування та стандартизації засобів та прийомів викладання. Проблемами, що потребують поступового вирішення на шляху до ефективного використання можливостей змішаного навчання при опануванні дисципліни «Гігієна та екологія» студентами 6 курсу медичного університету є організація безперервного навчання викладачів щодо розвитку їх цифрових компетентностей, активне сприяння використанню та створенню відкритих інформаційних ресурсів. Чіткого адміністративного узгодження вимагають такі ланки як ступінь впровадження в процес навчання інформаційно-комунікаційних технологій, процентне співвідношення самостійної роботи студентів та трудомісткості аудиторної роботи в мережі, а також форми контролю над ходом освітнього процесу.

References

1. Linchevskyy OV, Chernenko VM, P'yatnytskyy YuS, Bulakh IYe. Shlyakhy reformuvannya systemy vyshchoyi medychnoyi osvity v Ukrayini v suchasnykh umovakh [Ways to reform the system of higher medical education in Ukraine in modern conditions]. *Suchasni pidkhody do vyshchoyi medychnoyi osvity v Ukrayini*: *materialy nauk-prakt konf*. 2017; 1: 3–5. [Ukrainian]
2. Rowe M, Frantz J, Bozalek V. The role of blended learning in the clinical education of healthcare students: a systematic review. *Med Teach.* 2012; 34 (4): 216–221. PMID: 22455712. doi: 10.3109/0142159X.2012.642831
3. Augustin M. How to learn effectively in medical school: test yourself, learn actively, and repeat in intervals. *Yale J Biol Med*. 2014; 87 (2): 207–212.
4. Zavgorodnii IV. Osoblyvosti zmishanogo navchannya u vykladanni dystsypliny «Gigiyena ta ekologiya» [Features of blended learning in teaching the discipline «Hygiene and Ecology»]. *Aktualni pytannya vyshchoyi medychnoyi (farmatsevtychnoyi) osvity: mater XVII Vseukr nauk-prakt konf.* 2020. s. 95-98. [Ukrainian]
5. Gabenko IM. Vykorystannya modeli zmishanogo navchannya v systemi vyshchoyi osvity [Use of the blended learning model in the higher education system]. *Aktualnye nauchnye yssledovanyya v sovremennom myre: sbornyk nauchnykh trudov XIII Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsyy* 2016; 5(13): 81-86. [Ukrainian]
6. *Teoriya ta praktyka zmishanogo navchannya* [Theory and practice of blended learning]. Za red Kukharenka VM. Kharkiv; 2016; 284 p. [Ukrainian]
7. Martinelli SM, Chen F, DiLorenzo AN, Mayer DC, Fairbanks S, Moran K, et al. Results of a flipped classroom teaching approach in anesthesiology residents. *J Grad Med Educ.* 2017; 9(4): 485–490. PMID: 28824763. PMCID: PMC5559245. doi: 10.4300/JGME-D-17-00128.1
8. Riddell J, Jhun P, Fung CC, Comes J, Sawtelle S, Tabatabai R, et al. Does the flipped classroom improve learning in graduate medical education? *J Grad Med Educ.* 2017; 9(4): 491–496. PMID: 28824764. PMCID: PMC5559246. doi: 10.4300/JGME-D-16-00817.1

9. Wakabayashi N. Flipped classroom as a strategy to enhance active learning. *Kokubyo Gakkai Zasshi*. 2015; 81(3): 1–7.
10. Rui Z, Lian-Rui X, Rong-Zheng Y, Jing Z, Xue-Hong W, Chuan Z. Friend or foe. Flipped classroom for undergraduate electrocardiogram learning: a randomized controlled study. *BMC Med. Educ.* 2017; 17 (1): 53. PMID: 28270204. PMCID: PMC5341445. doi: 10.1186/s12909-017-0881-8
11. Martínez-Caro E., Cegarra-Navarro JG, Cepeda-Carrión JG. An application of the performance-evaluation model for e-learning quality in higher education. *Total Qual Management Business Excellence*. 2015; 5–6(26): 632–647. doi: 10.1080/14783363.2013.867607
12. 10 Modern Teaching Skills. 2013. [Electronic resource]. Available from: https://www.examtime.com/blog/teaching-skills/

УДК 378.147.091.315.7:613

ПРОБЛЕМАТИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СМЕШАННОГО ОБУЧЕНИЯ В ПРЕПОДАВАНИИ ДИСЦИПЛИНЫ «ГИГИЕНА И ЭКОЛОГИЯ»

Завгородний И. В., Меркулова Т. В., Литовченко Е. Л., Лысак М. С.

Резюме. С каждым годом увеличивается скорость распространения новых образовательных моделей в высшей школе, одним из которых является смешанное обучение. Это современная технология, которая имеет широкие перспективы для использования и дальнейшего развития, привлекает студента и позволяет учиться по индивидуальной образовательной траектории. В статье освещены особенности внедрения элементов смешанного обучения при овладении дисциплиной «Гигиена и экология» студентами 6 курса медицинского университета.

Цель исследования. Определить особенности использования и пути дальнейшего совершенствования модели смешанного обучения в преподавании дисциплины «Гигиена и экология».

Материал и методы исследования. Методологической основой исследования является концепция личностно-ориентированного обучения, теория, принципы и собственный опыт использования информационных систем при внедрении смешанной модели обучения.

Результаты исследования. В результате проведенного исследования установлено: при изучении дисциплины «Гигиена и экология» целесообразно использовать технологию «перевернутого класса», которая положительно влияет на уровень усвоения материала. Внедрение элементов смешанного обучения при овладении дисциплины привело к росту педагогической нагрузки в части выполнения преподавателем значительных объемов методической работы, поиску адекватных и актуальных источников научно-медицинской информации, актуализовало необходимость создания единой методической системы в университете.

Заключение. Проблемами, которые требуют постепенного решения на пути к эффективному использованию возможностей смешанного обучения в медицинском университете является организация непрерывного обучения преподавателей по развитию их цифровых компетенций, активное содействие использованию и созданию открытых информационных ресурсов, распределение процентного соотношения самостоятельной работы студентов и трудоемкости аудиторной работы в сети.

Ключевые слова: смешанное обучение, гигиена и экология, информационно-коммуникативные компетенции, образовательная траектория.

UDC 378.147.091.315.7:613

Problematic of Using a Blended Learning in Teaching the Discipline «Hygiene and Ecology»

Zavgorodnii I. V., Merkulova T. V., Litovchenko O. L., Lysak M. S.

Abstract. Every year the rate of spread of new educational models in higher education is increasing. This leads to a change in the trajectory of the educational environment towards the active use of Internet technologies. At the present stage, in order to qualitatively update the content of education, a polyparadigmatic approach to the choice of pedagogical technologies with a combination of different teaching methods, flexible educational models and styles is needed. This is a “blended learning” – modern technology that has broad prospects for use and further development, attracts the student and allows you to study according to an individual educational trajectory. The article highlights the features of the introduction of elements of blended learning in mastering the discipline “Hygiene and Ecology” by the 6th-year students of the Medical University.

The purpose of the study was to determine the features of the use and ways of further improving the blended learning model in teaching the discipline “Hygiene and Ecology”.

Materials and methods. The methodological basis of the research is the concept of student-centered learning, theory, principles and own experience of using information systems in the implementation of a blended learning model.

Results and discussion. The study highlights the main positive benefits of blended learning compared to traditional classroom learning. As a result of the study, it was established that when studying the discipline "Hygiene and Ecology" it is advisable to use the "inverted class" technology, which has a positive effect on the level of learning the material. At the same time, teachers faced the need for a clear structuring and distribution of topics for self-study by students and mandatory mastering within the classroom work in the study of this discipline.

The introduction of elements of blended learning in mastering the discipline led to an increase in the pedagogical load in terms of the teacher's performance of significant amounts of methodological work, the search for adequate and relevant sources of scientific and medical information, actualized the need to create a unified methodological system in the institution.

Conclusion. Problems that require a gradual solution on the way to the effective use of blended learning opportunities at a medical university are the organization of continuous training for teachers to develop their digital competencies, active promotion of the use and creation of open information resources, the distribution of the percentage of students' independent work and the labor intensity of classroom work in the network.

Keywords: blended learning, hygiene and ecology, information and communication competencies, educational trajectory.

ORCID and contributionship:
Igor V. Zavgorodnii : 0000-0001-7803-3505[A,E,F]
Tetiana V. Merkulova : 0000-0003-2362-9226[B,D,F]
Olena L. Litovchenko : 0000-0002-5286-1705[B,D,E]
Maryna S. Lysak : 0000-0002-5891-1531[B,D]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Tetiana V. Merkulova
Kharkiv State Medical University,
Hygiene and Ecology Department No 2
4 Nauky Avenue, Kharkiv, 61022, Ukraine
tel: +380507385808, e-mail: tv.merkulova@knmu.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/jmbs06.05.382
УДК 004:372.851:378(73)
Зайцева О. В., Бондаренко М. А., Рукін О. С.

ІНФОРМАЦІЙНО-КОМУНІКАЦІЙНІ КОМПЕТЕНТНОСТІ ВИКЛАДАЧА В СУЧАСНОМУ МЕДИЧНОМУ ОСВІТНЬОМУ СЕРЕДОВИЩІ

Харківський національний медичний університет, Україна

Мета роботи. Дослідити ефективність ресурсів і сервісів інформаційно-освітнього середовища університету, зокрема інформаційно-освітнього порталу Moodle в дистанційному навчанні студентів.

Матеріал та методи. Розглянуто два основні аспекти вирішення проблеми інформатизації освіти – комп'ютеризація закладів освіти та набуття інформаційно-комунікаційних компетентностей науково-педагогічними працівниками університетів.

Результати. В роботі розкриваються задачі та можливі напрямки роботи у другому аспекті, а саме необхідність розуміння науково-педагогічними працівниками політики держави в галузі електронного навчання, розуміння того, як планувати свій навчальний процес з використанням інформаційно-комунікаційних технологій, вміння використовувати інноваційні педагогічні технології дистанційного навчання та здатності до створення нових, власних ресурсів електронного навчання; наголошується на необхідності постійного, безперервного підвищення кваліфікації професорсько-викладацького складу із застосування інноваційних освітніх технологій. Розглянуто досвід реалізації проблеми підвищення кваліфікації науково-педагогічних та педагогічних працівників у сфері використання інформаційно-комунікаційних технологій та створення інформаційно-освітнього середовища у Харківському національному медичному університеті шляхом створення Центру дистанційного навчання при Науково-навчальному інституті якості освіти ХНМУ. Розглянуто можливості, які надає інформаційно-освітній портал Moodle у організації дистанційного навчання. Проаналізовано один з видів підвищення кваліфікації - стажування з основ розробки електронних навчальних курсів. Розглянуто визначення електронного навчального курсу, його структуру, основні характеристики, алгоритм створення, апробації та акредитації за досвідом організації дистанційного навчання у ХНМУ.

Висновки. Аргументована доцільність впровадження дистанційних навчальних курсів у навчальний процес та обговорено досвід створення та апробації дистанційного навчального курсу з дисципліни «Сучасні проблеми біофізики» для студентів стоматологічного факультету ХНМУ.

Ключові слова: інформаційно-комунікаційні компетентності, науково-педагогічні працівники, інформаційно-освітнє середовище, технології дистанційного навчання, заклад вищої освіти.

Вступ. Вища освіта в Україні зазнає кардинальних змін і реформ у пошуку нових ефективних ідей, цінностей і довгострокових пріоритетних напрямків розвитку. При цьому значний вплив на тенденції розвитку науки і освіти мають глобальні зміни у життєдіяльності всього людства, що відбуваються останніми роками у зв'язку з пандемією коронавірусної хвороби. Відповідно до Закону України «Про Національну програму інформатизації» та завдань Болонського процесу, основним напрямком розвитку сучасної системи вищої освіти в Україні є створення глобального міжнародного освітнього середовища, головною перевагою якого є подання навчального матеріалу в дидактично уніфікованому і формалізованому вигляді та створення умов використання його контенту у будь-якому місці і у будь-який час незалежно від форми навчання студента [1-3].

За цих умов нові значно вищі і складніші вимоги висуваються до науково-педагогічних працівників закладів вищої освіти. Необхідність використовувати у своїй роботі технології дистанційного навчання вимагає від них володіння відповідними знаннями та вміннями, які включають, перш за все, інформаційно-комунікаційні компетентності. Під інформаційно-комунікаційними компетентностями розуміють компетентності викладача в галузі використання інформаційно-комунікаційних технологій (ІКТ) в навчальному процесі [1].

Володіння інформаційно-комунікаційними компетентностями впливає на рівень професійної компетентності як самого викладача, так і студентів, яких він навчає. Впровадження інформаційно-комунікаційних технологій в освітній процес є передумовою того, що студент матиме вільний доступ до всесвітнього інформаційного освітнього середовища і, як мінімум, до освітнього середовища вищого навчального закладу або країни. Використання ресурсів і сервісів, доступних у інформаційно-освітньому середовищі університету, дає можливість студентам здобувати освіту максимально зручно і ефективно – екстериторіально (дистанційно), синхронно або асинхронно в часі, гнучко обирати навчальні програми, терміни і темп навчання [4].

Задача впровадження ІКТ у вищу школу є досить складною і багаторівневою. До недавнього часу інформатизація всіх сфер життя людини і освіти, зокрема, розглядалася органами управління і професійними співтовариствами як суто технічна задача. За мету було поставлено, в першу чергу, забезпечення закладів освіти достатньою кількістю комп'ютерів, надійне та стабільне підключення їх до мережі Інтернет, викладання в школах та закладах вищої освіти таких дисциплін, як «Інформатика», «Європейський стандарт комп'ютерної грамотності», інших. На жаль, Україна й досі посідає одне з останніх місць в світі за кількістю комп'ютерів у загальноосвітніх і вищих навчальних закладах та за рівнем забезпечення надійного підключення до Інтернет. Однак на теперішньому етапі впровадження ІКТ в освіту стає зрозумілим, що перед освітянами постають задачі значно вищого рівня.

Інформатизація освіти потребує не тільки достатньої комп'ютеризації навчального процесу, а й розуміння науково-педагогічними працівниками політики держави в галузі електронного навчання, розуміння того, як планувати свій навчальний процес з використанням ІКТ, вміння використовувати інноваційні педагогічні технології дистанційного навчання та здатності до створення нових ресурсів електронного навчання [5-10].

Мета роботи. Дослідити ефективність ресурсів і сервісів інформаційно-освітнього середовища університету, зокрема інформаційно-освітнього порталу Moodle в дистанційному навчанні студентів.

Матеріал та методи дослідження

Електронні навчальні курси у середовищі Moodle

Одним з таких ресурсів електронного навчання є електронні навчальні курси (ЕНК), або дистанційні навчальні курси. Електронний навчальний курс – це комплекс електронних навчально-методичних матеріалів, створених для організації індивідуального та групового навчання з використанням дистанційних технологій, що базуються на Інтернет-технологіях, відповідно до графіку навчального процесу вищого навчального закладу [2]. Електронні навчальні курси розміщуються на навчальному порталі в системі дистанційного навчання, організованій на основі управління навчальними ресурсами. Прикладом такого інформаційно-освітнього порталу для дистанційного навчання є середовище Moodle (Modular Object Oriented Dynamic Learning Environment). Moodle надає доступ як для представлення інформаційного контенту, так і для тестування та відстеження успішності студентів; також існує підтримка їхньої реєстрації з безпечною аутентифікацією.

Навчальне середовище Moodle має широкий набір функціональності, притаманний платформам електронних систем навчання, системам управління курсами (CMS), системам управління навчанням (LMS) або віртуальним навчальним середовищам (VLE). Moodle надає можливість викладачам створювати електронні курси для онлайн-навчання. Його можна використовувати як в навчанні школярів, студентів, так і при підвищенні кваліфікації, бізнес-навчанні. Типова функціональність Moodle включає: інформаційно-освітні ресурси (веб-сторінки, файли, папки, відеоконтент, зображення, посилання, бази даних, глосарій); засоби комунікації (дискусійні форуми, чати, можливість обміну повідомленнями, календар подій, новини та анонси подій); засоби оцінки знань (тести, анкетування, можливість здачі робіт); засоби сумісної роботи (семінари, дискусійні форуми).

Інформаційно-освітній портал Moodle для дистанційного навчання надає широкі можливості як для студентів, так і для викладачів. Студенти отримують доступ до навчальних матеріалів (тексти лекцій, завдання до практичних/лабораторних та самостійних робіт; додаткові матеріали - книги, довідники, глосарії, посібники, методичні розробки, доступ до засобів для спілкування і тестування); можуть використовувати засоби для групової роботи (Вікі, форум, чат, семінар, вебінар); мають можливість перегляду результатів проходження ними дистанційного курсу; можливість перегляду результатів проходження тесту; можливість спілкування з викладачем через особисті повідомлення, форум, чат; можливість завантаження файлів з виконаними завданнями; можливість використання нагадувань про події у курсі, можливість підготовки до складання іспитів з доступом до банку запитань системи дистанційного навчання.

В університетському освітньому середовищі викладачам надається можливість використання інструментів для розробки авторських дистанційних курсів; розміщення навчальних матеріалів (тексти лекцій, завдання до практичних/лабораторних та самостійних робіт); додаткових матеріалів (книги, довідники, посібники, методичні розробки, а також відео, аудіо і презентаційні матеріали у різних форматах та через додаткові плагіни); додавання різноманітних елементів курсу; проведення швидкої модифікації навчальних матеріалів; використання різних типів тестів; автоматичного формування тестів; автоматизації процесу перевірки знань, звітів щодо проходження студентами курсу та звітів щодо проходження студентами тестів, тощо.

Передбачається, що студенти проходять оволодіння навчальним матеріалом з дисципліни, для якої розроблено електронний навчальний курс, під

керівництвом викладача. В процесі апробації курсу, тобто в процесі його використання студентами, викладач може вносити зміни до структури і наповнення ЕНК з метою його удосконалення.

Використання технологій дистанційного навчання вимагає від викладача закладу вищої освіти постійної готовності до здійснення педагогічної діяльності в нових, швидко змінних умовах, а, отже, постійного саморозвитку для надбання певних (і не тільки професійних) компетентностей, зокрема, інформаційно-комунікаційних компетентностей. З урахуванням сучасних тенденцій розвитку освіти перед викладачем постає питання постійного, безперервного підвищення кваліфікації із застосування інноваційних освітніх технологій, зокрема, курсів з основ розробки електронних навчальних курсів.

Основними характеристиками електронного навчального курсу є структурованість навчально-методичних матеріалів; відповідність основним структурним елементам процесу вивчення навчального курсу: лекції, практичні, семінарські, лабораторні роботи, самостійна робота, залік, іспит; чіткий графік виконання студентами навчального плану; налагоджена система інтерактивної взаємодії викладача і студента, а також студентів між собою засобами ресурсів електронного навчального курсу та дистанційних технологій протягом усього часу вивчення навчального курсу; якісно виконані навчальні матеріали, які дозволяють набути компетентностей, задекларованих у робочій програмі; наявність мультимедійних навчальних матеріалів; система оцінювання результатів навчальної діяльності студентів, яка включає форми та критерії оцінювання всіх видів навчальної діяльності; система контролю та самоконтролю всіх видів навчальної діяльності студентів.

Результати дослідження та їх обговорення

Досвід впровадження технологій дистанційного навчання у ХНМУ

З метою реалізації проблеми підвищення кваліфікації науково-педагогічних та педагогічних працівників у сфері використання інформаційно-комунікаційних технологій та створення інформаційно-освітнього середовища керівництвом Харківського національного медичного університету у 2020 році було створено Центр дистанційного навчання при Науково-навчальному інституті якості освіти ХНМУ. Основними завданнями центру є вирішення питань, пов'язаних з плануванням, організацією і забезпеченням навчального процесу в університеті на основі технологій дистанційного навчання; надання консультативної допомоги викладачам щодо впровадження дистанційного навчання; сприяння у розробці викладачами кафедр інтерактивних електронних навчально-методичних матеріалів відповідно до актуальних для університету напрямків підготовки; організація проведення Інтернет-конференцій, вебінарів та інших заходів з використанням сучасних інформаційно-комунікаційних технологій.

В 2020 році Центром дистанційного навчання було організовано курс «Основи методології розробки електронних курсів в сфері медичної освіти» загальним обсягом 75 годин для дистанційного навчання професорсько-викладацького складу з метою підвищення його кваліфікації і набуття інформаційно-комунікаційних компетентностей. Стажування з цього курсу вже пройшли і продовжують активно проходити багато викладачів університету.

Алгоритм створення та впровадження навчального дистанційного курсу в освітній процес передбачає чотири основні послідовні етапи: 1) проходження викладачем дистанційного навчального курсу «Основи методології розробки електронних курсів в сфері медичної освіти»; при успішному закінченні курсу викладач отримує сертифікат; 2) створення і наповнення навчально-методичними ресурсами власного дистанційного навчального курсу за обраною дисципліною відповідно до програми цієї навчальної дисципліни; 3) апробація курсу протягом одного навчального семестру: на цьому етапі викладач реєструє студентів на курсі та використовує матеріали курсу для навчання та оцінювання успішності студентів, за необхідністю, вносить корективи до курсу; 4) атестація дистанційного навчального курсу відповідно до Положення про розробку, експертизу та атестацію дистанційних курсів в ХНМУ, затвердженого наказом від 12.06.2020 р. №139, з метою впровадження розроблених педагогічними та науково-педагогічними працівниками електронних дистанційних курсів в освітній процес.

На кафедрі медичної та біологічної фізики і медичної інформатики ХНМУ курс зі створення електронних навчальних курсів пройшли двоє викладачів. Ними створено два електронних курси з дисципліни «Рекламно-інформаційні технології» для вітчизняних студентів 3 курсу медичного факультету та з дисципліни «Сучасні проблеми біофізики» для вітчизняних і англомовних студентів 2 курсу стоматологічного факультету ХНМУ. Наразі курси проходять апробацію, тобто під керівництвом викладачів по цих дисциплінах з використанням створеного дистанційного курсу проходять навчання студенти вказаних факультетів. В поточному навчальному році почали навчатися на курсах «Основи методології розробки електронних курсів в сфері медичної освіти» ще двоє викладачів кафедри, які створюють новий електронний навчальний курс з дисципліни «Європейський

стандарт комп'ютерної грамотності» для студентів 1 і 2 курсів медичних факультетів двома мовами – українською та англійською. В плані на цей рік – проходження стажування ще декількома викладачами кафедри.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Головна мета закладу вищої освіти – підготувати високопрофесійного та творчого спеціаліста, який зможе самостійно приймати рішення і водночас буде здатним працювати у команді, буде прагнути до саморозвитку і реалізовувати нові ідеї, швидко знаходити потрібну інформацію і володіти сучасними інформаційними технологіями. Використання ресурсів і сервісів інформаційно-освітнього середовища університету дає можливість студентам здобувати освіту максимально зручно і ефективно, суттєво розширює доступ до навчальних і наукових інформаційних ресурсів країни і світу. При цьому важливо пам'ятати, що основна відповідальність за реалізацію головної мети вищої освіти завжди лежала і буде лежати на викладачах; якість наданих викладачами освітніх послуг залежатиме від якості діяльності кожного науково-педагогічних працівника, від рівня його професійних та інформаційно-комунікативних компетентностей.

References

1. Morze NV, Hlazunova OH. Kryteriyi yakosti elektronnykh navchalnykh kursiv, rozroblenykh na bazi platform dystantsiynoho navchannya [Criteria for electronic training courses developed on the basis of distance learning platforms]. *Informatsiyni tekhnolohiyi v osviti*. 2009; 4: 63-75. [Ukrainian]. doi: 10.14308/ite000093
2. Hrytsak NR. Vykorystannya elektronnoho navchalnoho kursu «Antychna literatura» pid chas pidhotovky studentiv-filolohiv [Using an electronic training course «Antique literature» during the preparation of philologists]. *ScienceRise: Pedagogical Education*. 2017; 12(20): 17-22. [Ukrainian]. doi: 10.15587/2519-4984.2017.119776
3. Morze NV, Hlazunova OH, Mokriyev MV. *Metodyka stvorennya elektronnoho navchalnoho kursu (na bazi platformy dystantsiynoho navchannya Moodle 3)* [Method of creating an electronic training course (based on the Moodle 3 remote training platform)]. Navchalnyi posibnyk. Vydannya 2-he, dopovnene i pereroblene. K: «Ahrar Media Hrup»; 2016. 240 s. [Ukrainian]
4. Morze NV, Hlazunova OH. Formuvannya y otsinyuvannya IK-kompetentnostey naukovo-pedahohichnykh pratsivnykiv v umovakh vprovadzhennya dystantsiynykh tekhnolohiy [Forming and Evaluation of ICT Competence of Scientific and Pedagogical Staff in Conditions of Distance Learning Technologies Introduction]. *Informatsiyni tekhnolohiyi I zasoby navchannya*. 2012; 32(6): 8. [Ukrainian]
5. Vember VP. Informatyzatsiya osvity ta problemy vprovadzhennya pedahohichnykh prohramnykh zasobiv v navchalnyi protses [Informatization of education and problems of implementation of pedagogical software in the educational process]. *Informatsiyni tekhnolohiyi i zasoby navchannya*. 2007; 3(2): 1-8. [Ukrainian]
6. Kiyanovska NM. Rozvytok IKT-kompetentnosti vykladachiv vyshchoi matematyky v tekhnichnykh VNZ Ukrainy [ICT-Competence Development of Higher Mathematics Teachers' at the Technical Universities in Ukraine]. *Informatsiyni tekhnolohiyi I zasoby navchannya*. 2013; 35(3): 1-10. [Ukrainian]
7. Bukhalska SYe. Rozvytok informatsiyno-komunikatsiynoi skladovoi pedahohichnoi kompetentnosti vykladachiv u systemi metodychnoi roboty medychnoho koledzhu [Development of information and communication component of pedagogical competence of teachers in the system of methodological work of medical college]. V*isnyk Natsionalnoi akademiyi Derzhavnoi prykordonnoi sluzhby Ukrainy.* 2012; 5; 1-10. [Ukrainian]
8. Moroz SA, Moroz VM. Dystantsiyna forma navchannya v systemi vyshchoyi osvity: analiz dumky studentiv ta napryamy vdoskonalennya derzhavnoyi polityky [Distance form of education in the higher education system: analysis of students' thoughts and state policy improvement directions]. 2021; *Information Technologies and Learning Tools*. 83(3), 237–258. [Ukrainian]. doi: 10.33407/itlt.v83i3.3896
9. Byrka MF, Sushchenko AV, Lukashiv TO. Components of ICT competence of teachers of mathematics and informatics. *Information Technologies and Learning Tools*. 2019; 74(6): 225–237. doi: 10.33407/itlt.v74i6.3258
10. Khoruzha LL, Proshkin VV, Glushak OM. Kompetentnisnyy rozvytok vykladachiv vyshchoyi shkoly zasobamy tsyfrovykh tekhnolohiy [High school teachers' competence development by means of digital technologies]. *Information Technologies and Learning Tools*. 2020; 78(4): 298–314. [Ukrainian]. doi: 10.33407/itlt.v78i4.3042

УДК 004:372.851:378(73)

ИНФОРМАЦИОННО-КОММУНИКАЦИОННЫЕ КОМПЕТЕНТНОСТИ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ СРЕДЕ

Зайцева О. В., Бондаренко М. А., Рукин А. С.

Резюме. *Цель работы.* Изучить эффективность ресурсов и сервисов информационно-образовательной среды университета, в частности информационно-образовательного портала Moodle в дистанционном обучении студентов.

Материал и методы. Рассмотрены два основных аспекта решения проблемы информатизации образования – компьютеризация учебных заведений и приобретение информационно-коммуникационных компетентностей научно-педагогическими работниками университетов.

Результаты. В статье раскрываются задачи и возможные направления работы во втором аспекте, а именно необходимость понимания научно-педагогическими работниками политики государства в области электронного обучения, понимание того, как планировать свой учебный процесс с использованием информационно-коммуникационных технологий, умение использовать инновационные педагогические технологии дистанционного обучения и способности к созданию новых, собственных ресурсов электронного обучения; подчеркивается необходимость постоянного, непрерывного повышения квалификации профессорско-преподавательского состава по применению инновационных образовательных технологий. Рассмотрен опыт реализации проблемы повышения квалификации научно-педагогических и педагогических работников в области использования информационно-коммуникационных технологий и создания информационно-образовательной среды в Харьковском национальном медицинском университете путем создания Центра дистанционного обучения при Научно-учебном институте качества образования ХНМУ. Рассмотрены возможности, которые предоставляет информационно-образовательный портал Moodle в организации дистанционного обучения. Проанализирован один из видов повышения квалификации - стажировка по основам разработки электронных учебных курсов. Рассмотрены определение электронного учебного курса, его структура, основные характеристики, алгоритм создания, апробации и аккредитации по опыту организации дистанционного обучения в ХНМУ.

Выводы. Аргументирована целесообразность внедрения дистанционных учебных курсов в учебный процесс и обсужден опыт создания и апробации дистанционного учебного курса по дисциплине «Современные проблемы биофизики» для студентов стоматологического факультета ХНМУ.

Ключевые слова: информационно-коммуникационные компетентности, научно-педагогические работники, информационно-образовательная среда, технологии дистанционного обучения, учреждение высшего образования.

UDC 004:372.851:378(73)

Information and Communication Competences of the Teacher in the Modern Medical Educational Medium

Zaytseva O. V., Bondarenko M. A., Rukin O. S.

Abstract. *The purpose of the work* was to study the effectiveness of resources and services of the information and educational environment of the university, in particular, the information and educational portal Moodle in distance learning of students.

Materials and methods. Two main aspects of the solution of the problem of informatization of education – computerization of educational institutions and acquisition of information and communication competences by scientific and pedagogical staff of universities – were considered.

Results and discussion. The article outlines the challenges and possible directions of work in the second aspect, namely the need for academic educators to understand the State's e-learning policy, how to plan their learning process using information and communication technology, the ability to use innovative pedagogical distance learning technologies and the ability to create new, in-house e-learning resources. The need for continuous professional development of professors in the application of innovative educational technologies was emphasized. Consideration was given to the experience gained in the implementation of the problem of improving the qualifications of scientific and pedagogical staff in the use of information and communication technologies and in the creation of an information and educational environment at the Kharkiv National Medical University through the establishment of the Distance Learning Centre of the Scientific and Training Institute for the Quality of Education of Kharkiv National Medical University. The possibilities of the Moodle information educational portal in the organization of distance learning are considered. One of the types of advanced training – the course on the basics of developing electronic learning courses was analyzed. The definition of an electronic learning course, its structure, main characteristics, an algorithm for creating, approbation and accreditation based on the experience of organizing distance learning at Kharkiv National Medical University are considered.

Conclusion. The expediency of introducing distance learning courses into the educational process is argued and the experience of creating and testing a distance learning course in the discipline "Modern problems of biophysics" for students of the dental faculty of Kharkiv National Medical University is discussed.

Keywords: information and communication competencies, scientific and pedagogical staff, information and educational environment, distance learning technologies, institution of higher education.

ORCID and contributionship:
Olga V. Zaytseva : 0000-0002-0330-1568 [D,E,F]
Maryna M. Bondarenko : 0000-0002-0203-0161 [A,D,E,F]
Oleksiy S. Rukin : 0000-0002-0598-4657 [B,C,D,E]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Maryna A. Bondarenko
Kharkiv National Medical University,
Department of Medical and Biological Physics and Medical Informatics
4, Nauki Ave., Kharkiv 61022, Ukraine
tel: +380503336761, e-mail: ma.bondarenko@knmu.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/jmbs06.05.388
УДК 619:616-085
Гусейнова Э. Д.

ВЛИЯНИЕ ГОЛОДАНИЯ НА МОБИЛИЗАЦИЮ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ИЗ КУРДЮЧНОГО ЖИРА У БАРАНЧИКОВ

Гянджинский Государственный Университет, Азербайджан

Целью исследования было изучено действие голодной диеты на мобилизацию жирных кислот из курдючного жира.

Объект и методы. Исследования были проведены на 9 самцах баранчиков Карабахской породы, линии Карадолак, средний живой вес которых составлял 45,0±1,70 кг, которым провели комплексную хирургическую операцию по методу А. Алиева. Каждому баранчику были имплантированы катетеры в сонную артерию, в воротную вену печени, в брыжеечную вену и заднюю полую вену.

Для изучения мобилизации жирных кислот из курдючного жира во время голодания, подопытным животным назначили голодную диету. Забор крови проводили за сутки до голодания, через 3 и 5 суток с последующей экстракцией липидов по методу Фолча.

Результаты. Установлено, что у баранчиков породы Бозаг и Карадолак во время голодания для обеспечения энергетической потребности организма происходит сильная мобилизация общих липидов и длинноцепочечных жирных кислот. Этот процесс наиболее интенсивно протекает у овец линии Карадолак, Карабахской породы. У обеих пород овец во время голодания количество олеиновой кислоты в липидах плазмы крови, взятой из задней полой вены, увеличилось, а в 5 сутки дошло до пиковой точки. Это связано с тем, что количество олеиновой кислоты в курдюке по сравнению с другими жирами выше. Поэтому после кормления, у обеих пород овец, количество этой кислоты уменьшилось в липидах плазмы, как артериальной, так и венозной (задней полой вены) крови. После кормления А-В разница положительная. Процентное соотношение линоленовой и линолевой кислот, во время голодания у обеих пород овец не изменилось. Из кислот с углеродным атомом 20 динамические изменения произошли в арахидоновой кислоте. Так как арахидоновая кислота синтезируется из линолевой кислоты, поэтому наблюдается близкая связь этих кислот в крови. Во время голодания, когда не поступает с кормом линолевая кислота, в плазме крови, взятой из задней полой вены, количество арахидоновой кислоты в липидах уменьшилось.

Выводы. У овец Карадолакской породы количество арахидоновой кислоты уменьшилось от 3,75 до2,60, а у Бозахской породе от 5,24 до 2,33. Таким образом, у обеих пород овец, для удовлетворения потребности организма в энергии, в связи с голодной диетой происходит активная мобилизация общих липидов и длинноцепочечных жирных кислот из внутреннего жира и курдюка. Данный процесс наиболее ярко выражен у баранчиков породы Карабах Карадолакской линии.

Ключевые слова: голод, сонная артерия, мобилизация, артериальная кровь, жиры, задняя полая вена.

Введение. У жвачных животных жировая ткань выполняет 3 функции: синтез жирных кислот, накопление в виде запаса и мобилизация. После этерификации жирных кислот собранной энергией в адипоцитах, рождаются триацил-глицеролы, а этерификация жирных кислот происходит α-глицеро-фосфатным путем. Объем жировой ткани определяется не числом адипозитов, а их размерами. Активность обмена адипозитов не зависит от объема, собранной в ней жиров или же объема цитоплазмы. Этот процесс у животных регулируется энергетическим балансом [1, 2].

Если энергетическая потребность организма животного выше, чем количество энергии, поступающей с кормом, то в жировой ткани усиливается гидролиз триаглицеролов и происходит транспортизация в клетки эфирных жирных кислот виде альбуминных комплексов. Большинство эфирных жирных кислот в периферических клетках за короткое время соединяются кислородом [3, 4].

Фермент-гормон-чувствительная липаза участвует в мобилизации жиров из клеток депо. Этот фермент катализирует на I этапе процесс освобождения из жирных кислот триацилглицеролов. Гидролиз ди- и моноацилгликолов, происходит намного выше гидролиза триацилглицерола. Причина в том, что если повысится активность

чувствительного гормона ди-и моноацилглицероллипазы, то повысится концентрация ди- и моно-ацилглицерола. Активность чувствительной липазы, фосфоризация неактивной формы фермента происходит с участием протеинкиназы. Концентрация последнего фермента балансируется аденозинмонофосфатным циклом. Инактивация гормон-чувствительной липазы происходит с участием катализа фосфатазы [5, 6, 7].

Таким образом, сбалансирование цикла мобилизации и синтеза жирных кислот происходит со стороны нейроэндокринной системы. Мобилизация эфирных жирных кислот балансируется адреналином, норадреналином и соматотропином. Первые два гормона действуют на срочную мобилизацию жирных кислот, а гормон роста в случаях нехватки энергии в кормах.

В этих процессах инсулин и адреналин участвуют, как антогонисты. Таким образом, инсулин усиливает синтез жирных кислот, а мобилизацию ослабляет. Адреналин, наоборот, ослабляет синтез жирных кислот, усиливает их мобилизацию [8, 9. 10].

Цель исследования – изучение обмена липидов и мобилизации жирных кислот из курдючного жира во время голодания у баранчиков Карадолагской и Бозахской породы.

Материал и методы исследований. Все исследования были проведены в соответствии с требованиями Европейской конвенции о защите позвоночных животных та директивы Совета Европейского экономического общества по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986). Провели комплексную хирургическую операцию по методу А. Алиева у 9 голов самцов баранчиков Карабахской породы, линии Карадолак, средний живой вес которых составлял 45,0±1,70 кг. Каждому баранчику были имплантированы катетеры в сонную артерию, в воротную вену печени, в брыжеечную вену и заднюю полую вену (направляя в сторону хвоста). Таким образом, по разнице концентрации метаболитов в артериальной крови и в крови воротной вены мы получили данные о чистом всасывании метаболитов из желудочно-кишечного тракта в кровь. А по разнице метаболитов липидного обмена в артериальной крови и в крови задней полой вены мы получили данные об их мобилизации из курдючного жира.

Для изучения мобилизации жирных кислот из курдючного жира во время голодания, подопытным животным назначили голодную диету по 3 и 5 суток, доступ к воде был свободным. За сутки до голодания и через 3 и 5 суток после голодания из катетеров брали кровь. Экстракцию липидов проводили методом Фолча. Состав образцов на жирные кислоты определили методом газо-жидкостной хроматографии на хроматографе «Хром-5». Полученные цифровые материалы были обработаны статистически методом Стьюдента-Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение. В обеих породах баранчиков (Карабахская порода, линия Карадолаг и порода Бозаг) во время голодания в артериальной крови повысились общие липиды (**табл. 1, 2**). После суточной голодной диеты у баранчиков Карадолагской линии повысилось количество общих липидов 405,8 мг/100 мл в задней полой вене. На 3 и 5 сутки голодания эти показатели повысились и составили соответственно 47,8 и 66,8 %.

Таблица 1 – Динамика содержания жирных кислот в артериальной крови и в задней полой вене в период голодания у баранчиков Карадолагской породы

Код	Сутки голодания						После кормления	
	Через 1 сутки		Через 3 сутки		Через 5 суток			
	артериальная	портальная	артериальная	портальная	артериальная	портальная	артериальная	портальная
$C_{14:0}$	0,57±0,01	0,46±0,01	0,66±0,08	0,54±0,01	0,28±0,02	0,43±0,03	0,37±0,01	0,17±0,02
$C_{16:0}$	15,02±0,40	17,36±0,42	15,08±0,36	17,75±0,20	15,28±0,31	16,38±0,17	19,53±0,13	17,60±0,78
$C_{18:0}$	21,99±0,16	21,99±0,16	16,11±0,63	16,05±0,36	19,61±0,53	17,12±0,16	22,75±0,16	21,80±0,23
$C_{18:1}$	30,61±0,92	36,73±0,67	36,84±0,09	37,86±1,51	38,76±1,45	40,60±0,85	33,65 ±0,11	30,82±1,47
$C_{18:2}$	16,62±1,14	14,67±0,18	14,17±0,27	13,90±0,51	13,27±0,10	13,07±0,76	14,05±1,11	17,83±0,07
$C_{18:3}$	1,39±0,09	1,16±0,01	1,53±0,12	1,24±0,12	1,06±0,07	0,98±0,12	1,58±0,02	0,82±0,01
$C_{20:4}$	4,37±0,56	3,75±0,20	5,71±0,13	3,56±0,89	3,32±0,40	2,84±0,23	1,13±0,02	2,60±0,41
Насыщенные	39,41	37,37	33,84	36,65	37,23	36,41	44,73	41,21
Ненасыщенные	60,59	62,63	66,16	63,35	62,77	63,59	55,27	58,79
Индекс насыщенности	0,65	0,60	0,51	0,58	0,59	0,57	0,81	0,70

Таблица 2 – Динамика содержания жирных кислот в артериальной крови и в задней полой вене в период голодания у баранчиков Бозахской породы

Код	Сутка голодания						После кормления	
	Через 1 сутки		Через 3 сутки		Через 5 суток			
	артериальная	портальная	артериальная	портальная	артериальная	портальная	артериальная	портальная
$C_{14:0}$	0,61±0,03	0,66±0,01	0,37±0,05	0,64±0,07	0,47±0,06	0,46±0,01	0,51±0,05	0,47±0,02
$C_{16:0}$	17,79±0,38	18,02±0,77	17,64±0,65	20,60±0,91	20,43±1,13	21,03±1,33	19,52±0,86	18,91±0,85
$C_{18:0}$	21,01±0,08	20,66±0,66	20,82±0,14	20,31±0,04	22,03±0,06	16,15±0,29	22,95±1,67	21,36±0,21
$C_{18:1}$	30,89±0,55	31,88±0,05	31,63±0,89	33,26±0,40	33,77±0,63	37,42±1,05	31,97 ±0,47	30,69±0,44
$C_{18:2}$	13,18±1,26	14,84±0,29	12,61±0,14	12,91±0,65	12,98±0,23	14,30±0,37	14,18±0,59	16,76±0,02
$C_{18:3}$	1,25±0,03	1,21±0,01	1,04±0,02	1,00±0,07	0,91±0,08	0,80±0,01	1,33±0,06	0,77±0,01
$C_{20:4}$	6,08±0,28	5,24±0,33	5,81±0,13	3,56±0,82	2,43±0,33	2,33±0,08	1,83±0,03	2,91±0,20
Насыщенные	41,39	41,19	40,93	43,95	44,94	39,40	45,48	42,90
Ненасыщенные	58,61	58,81	59,07	56,05	55,06	60,60	54,52	57,10
Индекс насыщенности	0,71	0,70	0,69	0,78	0,82	0,65	0,83	0,75

После кормления в задней полой вене количество общих липидов уменьшилось и составило 276,6 мг/100 мл, а это по сравнению с 5-суточным голоданием на 2,4 раза меньше.

Те же самые показатели были зарегистрированы в образцах крови, взятой из артериальной и задней полой вены у баранчиков породы Бозаг. Через сутки голодания у животных этой породы концентрация общих липидов в воротной вене на 1,4 раза или на 126,4 мг/100 мл меньше, чем на 3 сутки голодания. На 5 сутки голодания этот показатель на 208,0 мл 100 мл или же 1,74 раза больше, чем на 1 сутки.

После кормления количество общих липидов в задней полой вене, по сравнению с 5-ми сутками голодания было меньше в 2,5 раза.

Из проведенных исследований стало известно, А-В разница пальмитиновой кислоты, которая является одной из основных жирных кислот на 1, 3 и 5 сутки была отрицательной, так как количество этой кислоты у Карадолагской линии в задней полой вене в 1, 3 и 5 сутки голодания было выше на 2,24; 2,64 и 1,10 %, чем уровень в артериальной крови. После кормления А-В разница была положительной, которая составила 1,97 %. Вышеуказанные изменения пальмитиновой кислоты были зарегистрированы у баранчиков Бозахской породы. А- В- разница этой кислоты изменилась в связи с голоданием, соответственно 1, 3 и 5 суток голодания составило 0,23; 2,96; 0,60 % со знаком минус. После кормления А- В разница составила +0,61 % (**табл. 1**).

Установлено, что у обеих пород овец во время голодания происходит мобилизация пальмитиновой кислоты из курдюка (из курдючного жира). Поэтому, у обеих пород подопытных животных в плазме крови, взятой в задней полой вене, количество липидов больше, чем в плазме артериальной крови.

Одной из доминантных кислот является олеиновая кислота. У обеих пород животных в связи с голоданием количество этой кислоты, как в артериальной, так и в венозной (задняя полая вена) крови увеличилось, а на 5 сутки голодания дошла до максимума. После кормления уменьшилось до стартового положения.

А-V разница пальмитиновой кислоты у обеих пород овец в связи с голоданием было отрицательной. У баранчиков Карадолакской породы этот показатель через сутки голодания составило 6,12; через 3 суток – 1,02 и после 5 суток – 1,84 %. А у Бозагской породы этот показатель составил соответственно -0,99; -1,63; -3,65 %.

У обеих пород овец во время голодания количество олеиновой кислоты в липидах плазмы крови, взятой из задней полой вены, увеличилось, а в 5 сутки дошло до пиковой точки. Это связано с тем, что количество олеиновой кислоты в курдюке по сравнению с другими жирами выше. Поэтому после кормления, у обеих пород овец, количество этой кислоты уменьшилось в липидах плазмы, как артериальной, так и венозной (задней полой вены) крови. После кормления А-В разница положительная. Известно, что концентрация жирных кислот в крови тесно связаны с другими показателями крови, такими, как глюкоза, общий белок, альбумины, глобулины и обратную корреляцию с общими липидами крови и общим холестерином, что позволяет судить, в определенной мере,

о напряженности метаболизма овец разных вариантов породного подбора [11].

Процентное соотношение линоленовой и линолевой кислот, во время голодания у обеих пород овец не изменилось. Из кислот с углеродным атомом 20 динамические изменения произошли в арахидоновой кислоте. Так как арахидоновая кислота синтезируется из линолевой кислоты, поэтому наблюдается близкая связь этих кислот в крови [12–14]. Во время голодания, когда не поступает с кормом линолевая кислота, в плазме крови, взятой из задней полой вены, количество арахидоновой кислоты в липидах уменьшилось. Итак, у овец Карадолакской породы количество этой кислоты уменьшилось от 3,75 до 2,60, а у Бозахской породе от 5,24 до 2,33.

Вывод. Таким образом, у обеих пород овец, для удовлетворения потребности организма в энергии, в связи с голодной диетой происходит активная мобилизация общих липидов и длинноцепочечных жирных кислот из внутреннего жира и курдюка. Нужно отметить, что этот процесс ярко выражен у баранчиков породы Карабах Карадолакской линии.

Перспективы дальнейших исследований. Планируется изучение механизмов гормональной регуляции жирового обмена у овец различных пород.

References

1. Aliev AA. *Lipidnyy obmen i produktivnost zhvachnykh zhivotnykh* [Lipid metabolism and productivity of ruminant animals]. M: Kolos; 1980, 380 s. [Russian]
2. Danilevskaya NV, Subbotin VV. Probiotiki v ratsionakh telyat: zdorove zhivotnykh i bezopasnost produktsii dlya cheloveka [Probiotics in the rations of calves: animal health and product safety]. *Moloko i korma. Menedzhment*. 2008; 2(19): 55. [Russian]
3. Libby P, Ridker PM, Maseri A. İnflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105: 1135–1143. PMID: 11877368. doi: 10.1161/hc0902.104353
4. Huang C, Ge F, Yao X, Guo X, Bao P, Ma X, et al. Microbiome and Metabolomics Reveal the Effects of Different Feeding Systems on the Growth and Ruminal Development of Yaks. *Front Microbiol.* 2021 Jun 22;12:682989. PMID: 34248900. PMCID: PMC8265505. doi: 10.3389/fmicb.2021.682989
5. Palfiy FYu, Rivis IF, Gvozd OO, Bobrushko VV. Osobennosti obmena zhirnykh kislot obshchikh lipidov v organizme zhvachnykh zhivotnykh pod vozdeystviem ugleammoniynoy soli [Features of the exchange of fatty acids of common lipids in the body of ruminant animals under the influence of the carbon monofilament salt]. *Vest s-kh nauki*. 1989; 11: 84–88. [Russian]
6. Loor JJ, Ueda K, Ferla A, Chilliard Y, Doreau M. Biohydrogenation, duodenalflow, and intestinal digestibility of trans fatty acid and conjugated linoleic acids in response to dietary forage: concentrate ratio and linceed oil in dairy cows. *J Dairy Sci*. 2004; 87: 2472-2485. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(04)73372-X
7. Konno D, Takahashi M, Osaka I, Orihashi T, Sakai K, Sera K, et al. Effects of ruminal administration of soy sauce oil on functional fatty acids in the rumen, blood and milk of dairy cows. *Anim Biosci*. 2021 Jan; 34(1):66-73. PMID: 32106647. PMCID: PMC7888495. doi: 10.5713/ajas.19.0913
8. Prikhodchenko VA, Gladkaya NI, Denisova ON, Yakimenko TI. *Lipidy: struktura i metabolizm. Metodicheskoe posobie dlya samostoyatelnoy raboty studentov FVM i TF po biologicheskoy khimii* [Lipids: Structure and metabolism. Methodological manual for independent work of FVM students and TF on biological chemistry]. Kharkov; 2017. 48 s. [Russian]
9. Wencelová M, Váradyová Z, Mihaliková K, Čobanová K, Plachá I, Pristaš P, et al. Rumen fermentation pattern, lipid metabolism and the microbial community of sheep fed a high-concentrate diet supplemented with a mix of medicinal plants. *Small Ruminant Res*. 2015; 125: 64-72. doi: 10.1016/j.smallrumres.2015.01.028
10. O'Callaghan TF, Vázquez-Fresno R, Serra-Cayuela A, Dong E, Mandal R, Hennessy D, McAuliffe S, et al. Pasture Feeding Changes the Bovine Rumen and Milk Metabolome. *Metabolites.* 2018; *8*(2): 27. PMID: 29642378. PMCID: PMC6027121. doi: 10.3390/metabo8020027
11. Romakhova VYu, Marutyants NG. Vzaimosvyaz zhirnykh kislot i biokhimicheskikh pokazateley krovi yagnyat [The relationship of fatty acids and biochemical indicators of the lambs]. *Selskokhozyaystvennyy zhurnal.* 2011; 2011: 48–50. [Russian]
12. Gladyshev MI. Nezamenimye polinenasyshchennye zhirnye kisloty i ikh pishchevye istochniki dlya cheloveka [An indispensable polyunsaturated fatty acids and their food sources for a person]. *J Siberian Federal Univ. Biology*. 2012; 5: 352-386. [Russian]. doi: 10.17516/1997-1389-0128
13. Pashtetskaya AV. *Produktivnost molodnyaka ovets tsigayskoy porody pri ispolzovanii v ratsionakh antioksidantov, obogashchennykh organicheskim yodom* [he productivity of young sheep of the Tsigay breed when used in the rations of antioxidants enriched with organic iodine]. Abstr. PhDr. (Agric.). Simferopol; 2021. 144 s. [Russian]

14. Giro TM, Kulikovskiy AV, Giro AV, Kurzova AA. Vliyanie obogashchyonnykh ratsionov melkogo rogatogo skota na zhirnokislotnyy sostav, aktivnost lipoliticheskikh fermentov i protsess okisleniya lipidov baraniny [The effect of enriched rations of fine horned cattle on the fatty acid composition, the activity of lipolytic enzymes and the process of lamb lipids]. *Vse o myase*. 2020; 55: 77–80. [Russian]. doi: 10.21323/2071-2499-2020-5S-77-80

УДК 619:616-085

ВПЛИВ ГОЛОДУВАННЯ НА МОБІЛІЗАЦІЮ ЖИРНИХ КИСЛОТ З КУРДЮЧНОГО ЖИРУ У БАРАНЦІВ

Гусейнова Е. Д.

Резюме. *Метою* дослідження було вивчено дії голодної дієти на мобілізацію жирних кислот з курдючного жиру.

Об'єкт і методи. Дослідження були проведені на 9 самцях баранців Карабахської породи, лінії Карадолак, середня жива вага яких становила 45,0±1,70 кг, яким провели комплексну хірургічну операцію за методом А. Аліева. Кожному баранчику були імплантовані катетери в сонну артерію, в ворітну вену печінки, в брижових вену і задню порожнисту вену.

Для вивчення мобілізації жирних кислот з курдючного жиру під час голодування, піддослідним тваринам призначили голодну дієту. Забір крові проводили за добу до голодування, через 3 і 5 діб з наступною екстракцією ліпідів за методом Фолча.

Результати. Встановлено, що у баранців породи Бозаг і Карадолак під час голодування для забезпечення енергетичної потреби організму відбувається сильна мобілізація загальних ліпідів і довголанцюгових жирних кислот. Цей процес найбільш інтенсивно перебігає у овець лінії Карадолак Карабахської породи. У обох порід овець під час голодування кількість олеїнової кислоти в ліпідах плазми крові, взятої з задньої порожнистої вени, збільшилася, а в 5 добу дійшло до пікової точки. Це пов'язано з тим, що кількість олеїнової кислоти в курдюці в порівнянні з іншими жирами вище. Тому після годування, у обох порід овець, кількість цієї кислоти зменшилася в ліпідах плазми, як артеріальної, так і венозної (задньої порожнистої вени) крові. Після годування А-В різниця позитивна. Процентне співвідношення ліноленової і лінолевої кислот, під час голодування у обох порід овець не змінилося. З кислот з вуглецевим атомом 20 динамічні зміни відбулися в арахідонової кислоти. Так як арахідонової кислоти синтезується з лінолевої кислоти, тому спостерігається близький зв'язок цих кислот в крові. Під час голодування, коли не надходить з кормом лінолева кислота, в плазмі крові, взятої з задньої порожнистої вени, кількість арахідонової кислоти в ліпідах зменшилася.

Висновки. У овець Карадолакської породи кількість арахідонової кислоти зменшилася від 3,75 до 2,60, а у Бозахской породі від 5,24 до 2,33. Таким чином, в обох порід овець, для задоволення потреби організму в енергії, в зв'язку з голодної дієтою відбувається активна мобілізація загальних ліпідів і довголанцюгових жирних кислот з внутрішнього жиру і курдюка. Потрібно відзначити, що цей процес яскраво виражений у баранців породи Карабах Карадолакської лінії.

Ключові слова: голод, сонна артерія, мобілізація, артеріальна кров, жири, задня порожниста вена.

UDC 619:616-085

Effect of Starvatıon on the Mobilization of Fatty Acids from Tail Fat from Rams

Huseynova E. J.

Abstract. In ruminants, adipose tissue performs 3 functions: synthesis of fatty acids, accumulation in the form of a reserve, and mobilization. After the esterification of fatty acids with the collected energy in adipocytes, triacyl-glycerols are born, and the esterification of fatty acids occurs by the α-glycerol-phosphate pathway. The volume of adipose tissue is determined not by the number of adiposites, but by their size. The metabolic activity of adiposites does not depend on the volume of fat collected in it or the volume of cytoplasm. This process in animals is regulated by energy balance.

The purpose of the work was to study lipid metabolism and mobilization of fatty acids from tail fat during starvation in rams of the Karadolak and Bozag breeds.

Materials and methods. A complex surgical operation was carried out according to the method of A. Aliyev on 9 heads of male rams of the Karabakh breed, the Karadolak line, the average live weight of which was 45.0±1.70 kg. Catheters were implanted in each ram in the carotid artery, in the portal vein of the liver, in the mesenteric vein and in the posterior vena cava (pointing towards the tail). Thus, from the difference in the concentration of metabolites in the arterial blood and in the blood of the portal vein, we obtained the data on the net absorption of metabolites from the gastrointestinal tract into the blood. And from the difference in lipid metabolites in arterial blood and in the blood of the posterior vena cava, we obtained data on their mobilization from tail fat.

Results and discussion. The studies carried out have studied the effect of a fasting diet on the mobilization of fatty acids from tail fat. It became known that in rams of the Bozag and Karadolak breeds, during starvation, in order to meet the energy requirements of the body, there is a strong mobilization of total lipids and long-chain fatty acids. This process is most intensive in sheep of the Karadolak line, the Karabakh breed. In both breeds of sheep, during starvation, the amount of oleic acid in the lipids of the blood plasma taken from the posterior vena cava increased, and on the 5th day it reached its peak. This is due to the fact that the amount of oleic acid in the tail fat is higher compared to other fats. Therefore, after feeding, in both breeds of sheep, the amount of this acid decreased in plasma lipids, both arterial and venous (posterior vena cava) blood. After feeding A-B difference was positive. The percentage of linolenic and linoleic acids did not change during starvation in both breeds of sheep. Of the acids with carbon atom 20, dynamic changes have occurred in arachidonic acid. Since arachidonic acid is synthesized from linoleic acid, a close relationship of these acids in the blood is observed. During fasting, when linoleic acid is not supplied with food, the amount of arachidic acid in lipids decreased in blood plasma taken from the posterior vena cava. So, in sheep of the Karadolak breed, the amount of this acid decreased from 3.75 to 2.60, and in the Bozag breed from 5.24 to 2.33.

Conclusion. In both breeds of sheep, in order to satisfy the body's need for energy, in connection with a starvation diet, there is a strong mobilization of total lipids and long-chain fatty acids from internal fat and tail fat. It should be noted that this process is clearly expressed in rams of the Karabakh breed of the Karadolak line.

Keywords: hunger, carotid artery, mobilization, arterial blood, fats, posterior vena cava.

ORCID and contributionship:
Elnara Huseynova : 0000-0002-8386-6445^{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
Elnara Huseynova
Ganja State University
Department of Anatomy, Physiology and Zoology
53, Cavad Khan Str., Ganja AZ2000, Azerbaijan Republic
tel: +994 50 544 05 77, e-mail: elnarahuseynova@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/jmbs06.05.394
УДК 57.084.1+599.323.45

Земляний О. А.[1], Герасимчук П. Г. [2], Зайцев Л. О.[2], Міончинський Д. О.[2], Харченко О. І.[2], Самойленко І. І.[2], Алексєєнко В. В.[2], Шемет С. А.[3]

МНОЖИННІ ЕФЕКТИ ХРОНІЧНОГО НИЗЬКОДОЗОВОГО ВПЛИВУ КАДМІЮ НА ПЕЧІНКУ, ОСТЕОГЕНЕЗ ТА ГЕМОПОЕЗ ТВАРИН І ЛЮДИНИ

[1]Дніпровській державний медичний університет, Дніпро, Україна
[2]Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини, Дніпро, Україна
[3]ГО «Українська асоціація з питань гемофілії і гемостазу «Фактор Д», Дніпро, Україна

Солі кадмію (Cd) за токсичністю належать до двадцяти найбільш небезпечних для тварин сполук. При цьому на сьогоднішній день відбувається зміна парадигми у дослідженнях впливу кадмію: на відміну від гострих ефектів інтоксикації, все більшу вагу і практичну релевантність набуває вивчення пролонгованого в часі хронічного впливу незначних доз Cd (англ. «Chronic Low Cd Exposure», CLCE), що може мати місце в реальних умовах навколишнього середовища техногенно забруднених регіонів. При тому, що ранні зміни у нирках і маркерні параметри сечовивідної системи за дії Cd досліджуються достатньо активно, ефекти металу на інші органи і системи організму досліджені недостатньо.

Метою даного огляду було проаналізувати множині ефекти Cd на функцію печінки, остеогенез, гематопоез і гемостаз у тварин і людини. Систематизовано захисні механізми, які дозволяють зменшити акумуляцію Cd у гепатоцитах порівняно з нирковими клітинами, зокрема, роль клітинних транспортерів іонів біогенних металів в цьому процесі.

Результати. З урахуванням ролі печінки у хелатуванні і депонуванні Cd у вигляді комплексів з металотіонеїнами, а також на основі досліджень інших Cd-зв'язувальних молекул (глутатіону, поліфенолів, антоціанів) очевидним є значний потенціал хелаторних і антиоксидантних гепатопротекторів для зменшення негативних ефектів Cd на організм. Розглянуто як прямі ефекти Cd на остеогенез і метаболізм Ca, так і опосередковані – завдяки токсичному впливу на остеобласти і остеокласти. Зокрема, наведено сучасні дані щодо ролі кадмію у виникненні ендемічного захворювання Itай-Itай в Японії. Особливу небезпеку й віддалені тривалі наслідки вплив Cd має в організмі дітей. Наведено огляд сучасних даних з впливу Cd кровотворну систему у тваринних моделях.

Висновок. На основі проаналізованих даних зроблено висновок, що з'ясування дії кадмію на гемопоез і гемостаз є перспективним напрямком подальших досліджень хронічного пролонгованого впливу Cd.

Ключові слова: хронічний низькодозовий вплив кадмію (CLCE), гепатотоксичність, остеогенез, гемопоез, гемостаз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Біологічні основи морфогенезу органів під впливом мікроелементів та ультрамікроелементів в експерименті», № держ. реєстрації 0118U006635.

Вступ. Глобальна значимість токсичності сполук кадмію (Cd) для здоров'я населення неухильно зростає. Інтенсивна промислова і сільськогосподарська діяльність посилила надходження Cd до навколишнього середовища. Cd входить в число 20 найбільш небезпечних речовин [1]. Водночас, нещодавно відбулася зміна парадигми щодо актуальності впливу різних доз Cd. На відміну від рідкісних випадків гострої кадмієвої інтоксикації, реальною проблемою для населення в XXI столітті є хронічний, низькодозовий (в концентраціях, які незначно перевищують встановлені гранично допустимі концентрації металу в навколишньому середовищі) вплив Cd (CLCE). Доведено [2], що на сьогоднішній день CLCE стало реальною загрозою для здоров'я майже 10% населення світу. CLCE пошкоджує численні фізіологічні процеси у людей і тварин, викликаючи нефротоксичність, остеопороз, нейротоксичність, генотоксичность, тератогенність, ендокринні та репродуктивні порушення [3, 4].

Печінка є основним метаболічним органом детоксикації Cd в організмі, однак транспортери металів та молекулярні механізми, які беруть участь у поглинанні Cd печінкою, потребують подальших досліджень. На відміну від відносно добре дослідженого хронічного впливу Cd на сечовивідну систему [4], менш дослідженим, але водночас дуже актуальним залишається зв'язок між порушеннями у печінці й нирках і процесами остеогенезу, а також вплив Cd на гемопоез і гемостаз людини і тварин.

Мета дослідження – систематичний аналіз сучасних даних щодо ефектів Cd на процеси

остеогенезу, гемопоезу і гемостазу тварин та людини, з акцентом на небезпечність пролонгованого в часі хронічного впливу невисоких доз Cd.

Результати дослідження. Вміст Cd у печінці людини коливається в межах 1,5–8 мкг/г сухої ваги залежно від віку, статі, впливу навколишнього середовища тощо, що в 10–20 разів нижче, ніж у нирках [5]. Це пояснюється наступною послідовністю хронічного впливу Cd на організм. Після надходження в кровообіг Cd в плазмі крові зв'язується з такими молекулами, як альбумін, амінокислоти або сульфгідрильні сполуки, глутатіон або цистеїн. Ці комплекси можуть дисоціювати та зв'язуватися з іншими молекулами, клітинними поверхнями, а також проникати у клітини [4, 6]. Cd у плазмі спочатку транспортується до печінки, де поглинається [2] й індукує синтез металотіонеїнів (МТ) – низькомолекулярних білків, які специфічно й ефективно зв'язують Cd, тим самим зменшуючи вплив його іонів на організм. В подальшому невелика частина кадмію повільно вивільняється з депонованих комплексів Cd-МТ печінки у плазму крові, через відмирання гепатоцитів, у яких компартменталізований Cd. Було показано, що при тривалому впливі, або через тривалі проміжки часу після одноразового впливу рівень Cd спочатку є найвищим у печінці, а потім поступово зростає в нирках [2]. Докази того, що основним джерелом Cd при хронічній експозиції металу є печінка, були отримані Chan et al. [7] при пересадці печінки щурів, які зазнали впливу Cd, контрольним щурам. Рівень Cd та МТ у печінці щурів-реципієнтів знижувався після операції, водночас, рівень Cd та МТ у нирках з часом підвищувався.

Зручною модельною системою дослідження гепатотоксичності є клітинні культури гепатоцитів людини, на яких було продемонстровано два можливі шляхи поглинання Cd: один – для вільної (іонної) форми Cd (Cd^{2+}), а інший – для складної форми Cd^{2+} [8, 9]. Як правило, Cd^{2+} поглинається тими ж транспортерами металів, які переносять фізіологічно важливі метали, зокрема Fe^{2+}, Zn^{2+}, Mn^{2+} та Cu^{2+} [10]. Серед цих транспортерів слід відзначити DMT-1, який слабо виражений у печінці [11]. Транспортери металів сімейства білків, подібних до Zrt/Irt, такі як ZIP8 та ZIP14 [11], також експресуються в печінці. Однак локалізація та клітинна орієнтація цих транспортерів у клітинах печінки не встановлена. Багато повідомлень свідчать про поглинання Cd^{2+} кальцієвими каналами в клітинах печінки, однак, хоча для печінки як органу встановлена експресія транскриптів Ca-каналів типу L, для ізольованих гепатоцитів це нехарактерно [5].

Дослідження *in vitro* показали, що комплекс Cd з металотіонеїном (Cd-МТ) надходить у клітини печінки шляхом рецептор-опосередкованого ендоцитозу [12]. Однак, Sabolic I. et al. продемонстрували [13], що Cd-МТ не поглинається гепатоцитами щурів *in vivo.* Швидше за все, Cd-МТ потрапляє у клітини Купфера шляхом ендоцитозу, що може призвести до вивільнення різних цитокінів, включаючи інтерлейкін 6 (IL-6) та фактор некрозу пухлини-а (TNF-a) [8].

У гризунів Cd виявляє гепатотоксичність після хронічного впливу, однак, гепатотоксичність виражена набагато менше, ніж нефротоксичність [2]. Незначний рівень морфологічних та функціональних змін, пов'язаних з хронічною гепатотоксичністю Cd, можуть бути обумовлені вираженою індукцією МТ та GSH у печінці [9], які хелатують і тим самим інактивують Cd, відповідно запобігаючи розвитку окислювальному стресу [14]. Більш того, і Cd-зв'язаний МТ, і GSH можуть вивільнятися у кров і жовч за допомогою ABCC2-опосередкованої екскреції Cd-GSH та вивільнення Cd-МТ у кровотік внаслідок екзоцитозу чи некрозу [5]. На основі останніх досліджень [15], обговорюється роль утворення АФК у хронічній гепатотоксичності (та канцерогенезі) під час тривалого впливу Cd у низьких дозах. Адаптаційні механізми, включаючи індукцію МТ, GSH та клітинних антиоксидантів, можуть зменшувати окислювальний стрес, викликаний Cd [16].

Таким чином, печінка має великий потенціал щодо детоксикації Cd, а також здатність індукувати антиоксидантні системи та виводити комплекси Cd у кров і жовч. Це може пояснити нижчий вміст Cd у печінці порівняно з нирками, і менший рівень її пошкодження за умов хронічного впливу Cd. Однак, не можна виключити, що під час хронічного впливу Cd також відбуваються тонкі зміни функції печінки, які не завжди супроводжуються змінами у пов'язаних з печінкою біомаркерах. Так, нещодавно було показано посилення гепатотоксичності й можливість розвитку гепатокарциноми за умов пролонгованої дії металу [17]. Також досліджували статистичні зв'язки між Cd у сечі та циркулюючими антиоксидантами у крові мешканців США в межах дослідження NHANES III [18]. Рівень циркуляції таких антиоксидантних маркерів переважно контролюється печінкою. Було виявлено зворотну залежність між рівнем Cd у сечі та рівнем циркулюючих антиоксидантних маркерів у крові. Таким чином, ці ефекти можуть бути опосередковано пов'язані з окислювальними ефектами Cd у печінці, і деякі з цих параметрів можуть бути корисними як біомаркери Cd для токсичності печінки в майбутньому. Такий механізм дії Cd відкриває перспективи пошуку ефективних гепатопротекторів, оскільки показано, що речовини, які є антиоксидантами і хелаторами, зокрема, фенольні сполуки [19],

антоціани [20], потенційно можуть знижувати негативні ефекти Cd на організм [21].

Взаємозв'язок між токсичністю Cd та порушеннями остеогенезу був вперше описаний у Японії в 1950-х роках, коли у людей, що живуть у районі басейну річки Цзіньзу, почали розвиватися множинні переломи кісток, сильний біль у кістках та вади розвитку довгих кісток. Переломи відбувалися переважно у літніх жінок із поєднаної патологією у вигляді остеомаляції, остеопорозу, ниркової дисфункції та утворення ниркових каменів – синдрому, який став відомий як хвороба Itaї-Itaй [3]. Було виявлено, що інтоксикація через відносно високі концентрації Cd пояснюється промисловими відходами, що скидалися в річку після видобутку цинку. При хворобі Itaй-Itaй Cd у концентраціях, що зустрічаються в довкіллі, порушує нирковий транспорт кальцію та фосфатів, а також дію паращитоподібних гормонів та вітаміну D, принаймні частково, через порушення функції нирок із пошкодженням та загибеллю клітин (переважно, проксимальних канальців), а також через гальмування та/або знижену експресію епітеліальних кальцієвих каналів (TRPV5) та ко-транспортерів Na-фосфату (SLC34A1) [10]. При цьому часто відбувається надлишкова екскреція кальцію із сечею. Таким чином, ймовірно, що зміни скелета пов'язані з нирковим синдромом Фанконі [3].

Але проблеми зі зменшенням щільності кісткової тканини, пригніченням видовження та зростанням частоти переломів кісток були зареєстровані і у популяціях, які зазнали дії набагато нижчих рівнів Cd, ніж пацієнти з Itaй-Itaй [22]. Епідеміологічні дані свідчать, що крім нирок, кісткова тканина також є основним органом-мішенню токсичності Cd у людини. Sughis із співав. [23] виявили, що навіть у маленьких дітей низький рівень впливу Cd у навколишньому середовищі пов'язаний з ознаками резорбції кістки, що свідчить про прямий остеотоксичний ефект із збільшенням кальційурії. Ці висновки можуть мати клінічне значення, коли ці популяції досягають старшого віку.

Експериментальні дослідження також дозволили дати відповідь на питання, чи можуть надзвичайно низькі концентрації Cd у раціоні, які не пошкоджують нирки, негативно вплинути на скелет, безпосередньо впливаючи на кісткові тканини. Ogoshi із співавт. [24] повідомляли про зниження механічної міцності кісток у щурів уже після 4 тижнів впливу 5 або 10 мкг Cd/мл у питній воді. Інші дослідження на щурах, проведені для моделювання CLCE у людини [25], показали, що Cd впливає на мінеральний склад, що призводить до ослаблення механічних властивостей кісток, і що ці процеси відбуваються до настання зрілості скелета. Гостре або хронічне введення Cd з відповідним збільшенням Cd у крові, збільшує екскрецію кальцію у гризунів задовго до початку пошкодження нирок, що призводить до аміноацидурії та протеїнурії [2].

Експерименти *in vitro* на культурах клітин підтверджують ці дослідження *in vivo*. У лінії клітин, подібних до остеобластів миші, MC3T3-E1, дія 0,1–1 мкМ Cd знижувала активність клітинної лужної фосфатази, що є маркером диференціації остеобластів [26]. Більш того, підвищення концентрації понад 1 мкМ Cd збільшувало секрецію простагландину E2 клітинами MC3T3-E1, що могло стимулювати утворення та активацію остеокластів та призводити до опосередкованої остеокластами кісткової резорбції [27, 28]. Ці ефекти однозначно можуть викликати порушення нормального балансу між утворенням та резорбцією кісткової тканини. Крім того, було показано, що Cd у концентраціях 10–100 нМ стимулює утворення та підсилення активності остеокластоподібних багатоядерних клітин з попередників у культурах кісткового мозку [5]. Деякі з негативних ефектів Cd на кісткову тканину можуть бути викликані підвищеним окислювальним стресом [5]. Крім того, дослідження з використанням мікроматриць експресії генів і моделювання на мишах з нокаутом генів показали, що Cd індукує MT1 і MT2 для захисту клітин, але також стимулює демінералізацію кісток за допомогою fos-незалежного, але src- та p38-залежного MAPK-шляху, що включає активацію остеокластів, які призводять до розпаду кісткового матриксу [3]).

Нещодавно було продемонстровано поглинання низьких мікромолярних концентрацій Cd у клітинах MG-63, подібних до остеобластів людини та клітинах MC3T3-E1 миші [5, 29]. Дослідження показали, що поглинання Cd та цитотоксичність опосередковуються транзиторними потенційними рецепторними каналами 7 (TRPM7), пов'язаними з рецепторами, хоча проникність TRPM7 для Cd є слабкою. Автори також припустили, що дефіцит Ca^{2+} або Mg^{2+}, які переважно транспортуються TRPM7 [27], може посилити поглинання Cd в клітинах остеобластів.

Зниження концентрації гемоглобіну та гематокриту під впливом Cd є одними з перших ознак токсичності Cd [30]. Введення Fe покращує ці показники, що підтверджує зниження абсорбції Fe у шлунково-кишковому тракті за дії Cd [31]. Подальші експериментальні дослідження на культурах клітин, що продукують еритропоетин (ЕПО) у щурів [31], та в популяціях людей з хворобою Itaй-Itaй [3] засвідчили, що в розвитку анемії, викликаної Cd, беруть участь три основні фактори: гемоліз, дефіцит Fe і ураження нирок. Гемоліз може виникати на ранніх стадіях впливу Cd. Дефіцит Fe виникає через конкуренцію Cd з Fe за всмоктування в кишечнику [10]. Однак, разом з анемією часто

спостерігається збільшення вмісту Fe в організмі у випадках парентерального впливу Cd або хвороби Ітай-Ітай, що може бути обумовлено збільшенням рівня Fe внаслідок гемолізу, недостатнього еритропоезу та надмірного виробництва феритину в печінці, спричиненого Cd-залежним інтерлейкіном-6 [32]. Ниркова анемія спостерігається на останній стадії хронічної, важкої інтоксикації Cd, такої як хвороба Ітай-Ітай [3]. Cd пригнічує вироблення ниркового ЕПО шляхом прямого впливу, накопичення токсичних концентрацій Fe в тканинах нирок та руйнування клітин, що продукують ЕПО [33].

Встановлено, що хронічний вплив Cd спричиняє зміни в системі гемостазу, хоча кількість досліджень щодо цих аспектів дії металу є недостатньою. Хронічний вплив Cd на мишей пригнічував клітинно-опосередкований імунітет та спричиняв порушення гемостазу [21]. Вплив Cd на щурів також збільшував агрегацію тромбоцитів [34]. Хронічне пероральне введення Cd скорочувало протромбіновий час та активований частковий тромбопластиновий час [34]. Білок С та антитромбін також знижувалися у плазмі щурів після впливу Cd, але на кількість тромбоцитів це не впливало [35]. Таким чином, дослідження на тваринах показують, що хронічна токсичність Cd викликає стан гіперкоагуляції і тим самим збільшує ризик тромбозу.

На основі сучасних даних літератури, слід відзначити, що дія Cd в організмі тварин і людини викликає низку негативних ефектів, які на початковому етапі проявляються на рівні сечовивідної системи, однак хронічна дія металу пригнічує велику кількість метаболічних процесів організму, зокрема, роботу печінки, остеогенез і гемопоез. Водночас останні аспекти досліджені недостатньо.

Висновки та перспективи подальших досліджень. На основі проаналізованих даних, наведених в цьому огляді, можна зробити висновок, що низькодозовій хронічний вплив кадмію спричиняє численні негативні ефекти в організмі людини й тварин. З'ясування дії кадмію на гемопоез і гемостаз є перспективним напрямком подальших досліджень хронічного пролонгованого впливу Cd.

References

1. ATSDR. *Toxicological Profile for Cadmium. US Department of Health and Humans Services*. Public Health Service, Centres for Diseases Control, Atlanta, GA. 2008.
2. Thévenod F, Petering D, Templeton DM, Lee WK, Hartwig A, Eds. *Cadmium Interaction with Animal Cells*. Springer International Publishing; 2018. doi: 10.1007/978-3-319-89623-6
3. Himeno S, Aoshima K, Eds. Cadmium toxicity: new aspects in human disease, rice contamination, and cytotoxicity. Springer; 2019. doi: 10.1007/978-981-13-3630-0
4. Zemlianyi O. A. Deiaki osoblyvosti vyvedennia kadmiiu z ekskretsiiamy laboratornykh shchuriv v umovakh eksperymentu. *Biolohichnyi Visnyk Melitopolskoho derzhavnoho pedahohichnoho universytetu imeni Bohdana Khmelnytskoho.* 2014; 4(3): 55-69. [Ukrainian]
5. Thévenod F, Lee WK. Toxicology of cadmium and its damage to mammalian organs. *Met Ions Life Sci.* 2013; 11: 415-90. PMID: 23430781. doi: 10.1007/978-94-007-5179-8_14
6. Rikans LE, Yamano T. Mechanisms of cadmium-mediated acute hepatotoxicity. *J Biochem Mol Toxicol*. 2013; 14(2): 110-117. doi: 10.1002/(SICI)1099-0461(2000)14:2<110::AID-JBT7>3.0.CO;2-J
7. Chan HM, Zhu LF, Zhong R, Grant D, Goyer RA, Cherian MG. Nephrotoxicity in rats following liver transplantation from cadmium-exposed rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1993; 123(1): 89-96. PMID: 8236266. doi: 10.1006/taap.1993.1225
8. Renu K, Chakraborty R, Haritha M, Rajeshwari K, Famurewa AC, Madhyastha H, et al. Molecular mechanism of heavy metals (Lead, Chromium, Arsenic, Mercury, Nickel and Cadmium) induced hepatotoxicity - A review. *Chemosphere.* 2021; 271: 129735. PMID: 33736223. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.129735
9. Pham TND, Segui JA, Fortin C, Campbell PG, Denizeau F, Jumarie C. Cadmium uptake in rat hepatocytes in relation to speciation and to complexation with metallothionein and albumin. *J Cell Physiol*. 2004; 201(2): 320-330. PMID: 15334666. doi: 10.1002/jcp.20063
10. Ohta H, Ohba K. Involvement of metal transporters in the intestinal uptake of cadmium. *J Toxicol Sci*. 2020; 45(9): 539-548. PMID: 32879253. doi: 10.2131/jts.45.539
11. Fujishiro H, Okugaki S, Kubota K, Fujiyama T, Miyataka H, Himeno S. The role of ZIP8 down-regulation in cadmium-resistant metallothionein-null cells. *J Appl Toxicol*. 2009; 29(5): 367-373. PMID: 19194888. doi: 10.1002/jat.1419
12. Hao Q, Hong SH, Maret W. Lipid raft-dependent endocytosis of metallothionein in HepG2 cells. *J Cell Physiol*. 2007; 210(2): 428-435. PMID: 17111383. doi: 10.1002/jcp.20874
13. Sabolic I, Ljubojevic M, Herak-Kramberger CM, Brown D. Cd-MT causes endocytosis of brush-border transporters in rat renal proximal tubules. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002 Dec; 283(6): F1389-402. PMID: 12426237. doi: 10.1152/ajprenal.00066.2002

14. Sabolić I, Breljak D, Škarica M, Herak-Kramberger CM. Role of metallothionein in cadmium traffic and toxicity in kidneys and other mammalian organs. *Biometals.* 2010; 23(5): 897-926. PMID: 20549307. doi: 10.1007/s10534-010-9351-z
15. Đukić-Ćosić D, Baralić K, Javorac D, Djordjevic AB, Bulat Z. An overview of molecular mechanisms in cadmium toxicity. *Curr Opin Toxicol*. 2020; 19: 56-62. doi: 10.1016/j.cotox.2019.12.002
16. Abu-El-Zahab HS, Hamza RZ, Montaser MM, El-Mahdi MM, Al-Harthi WA. Antioxidant, antiapoptotic, antigenotoxic, and hepatic ameliorative effects of L-carnitine and selenium on cadmium-induced hepatotoxicity and alterations in liver cell structure in male mice. *Ecotoxicol Environment*. 2019; 173: 419-428. PMID: 30798185. doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.02.041
17. Xu Y, Mu W, Li J, Ba Q, Wang H. Chronic cadmium exposure at environmental-relevant level accelerates the development of hepatotoxicity to hepatocarcinogenesis. *Sci Total Environment*. 2021; 783: 146958. PMID: 33866181. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.146958
18. Lee DH, Lim JS, Song K, Boo Y, Jacobs Jr DR. Graded associations of blood lead and urinary cadmium concentrations with oxidative-stress-related markers in the US population: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Environment Health Perspect*. 2016; 114(3): 350-35. PMID: 16507456. PMCID: PMC1392227. doi: 10.1289/ehp.8518
19. Mężyńska M, Brzóska MM. Review of polyphenol-rich products as potential protective and therapeutic factors against cadmium hepatotoxicity. *J Appl Toxicol*. 2019; 39(1): 117-145. PMID: 30216481. doi: 10.1002/jat.3709
20. Fedenko VS, Shemet SA, Guidi L, Landi M. Metal/metalloid-induced accumulation of phenolic compounds in plants. 67-116. In: *Metal toxicity in higher plants.* Eds by Landi M, Shemet SA, Fedenko VS. Nova Science Publishers; 2020.
21. Ashour TH. Preventative effects of caffeic acid phenyl ester on cadmium intoxication induced hematological and blood coagulation disturbances and hepatorenal damage in rats. *ISRN Hematol*. 2014; 2014: 764754. PMID: 25006475. PMCID: PMC4003892. doi: 10.1155/2014/764754
22. Kazantzis G. Cadmium, osteoporosis and calcium metabolism. *Biometals*. 2004; 17(5): 493-498. PMID: 15688852. doi: 10.1023/B:BIOM.0000045727.76054.f3
23. Sughis M, Penders J, Haufroid V, Nemery B, Nawrot TS. Bone resorption and environmental exposure to cadmium in children: a cross-sectional study. *Environ Health.* 2011; 10(1): 1-6. PMID: 22151692. PMCID: PMC3248365. doi: 10.1186/1476-069X-10-104
24. Ogoshi K, Moriyama T, Nanzai Y. Decrease in the mechanical strength of bones of rats administered cadmium. *Arch Toxicol*. 1983; 63(4): 320-324. PMID: 2764720. doi: 10.1007/BF00278646
25. Brzóska MM. Low-level chronic exposure to cadmium enhances the risk of long bone fractures: a study on a female rat model of human lifetime exposure. *J Appl Toxicol*. 2012; 32(1): 34-44. PMID: 21264883. doi: 10.1002/jat.1632
26. Ou L, Wang H, Wu Z, Wang P, Yang L, Li X, et al. Effects of cadmium on osteoblast cell line: Exportin 1 accumulation, p-JNK activation, DNA damage and cell apoptosis. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021; 208: 111668. PMID: 33396178. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111668
27. Ma Y, Ran D, Shi X, Zhao H, Liu Z. Cadmium toxicity: A role in bone cell function and teeth development. *Sci Total Environ*. 2021; 2021: 144646. PMID: 33485206. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.144646
28. He S, Zhuo L, Cao Y, Liu G, Zhao H, Song R, et al. Effect of cadmium on osteoclast differentiation during bone injury in female mice. *Environ Toxicol.* 2020; 35(4): 487-494. PMID: 31793751. doi: 10.1002/tox.22884
29. Vanlaeys A, Fouquet G, Kischel P, Hague F, Pasco-Brassart S, Lefebvre T, et al. Cadmium exposure enhances cell migration and invasion through modulated TRPM7 channel expression. Arch Toxicol. 2020; 94(3): 735-747. PMID: 32080757. doi: 10.1007/s00204-020-02674-w
30. WHO. *Cadmium: environmental aspects*. World Health Organization; 1992.
31. Zoller H, Weiss G, Theurl I, Koch RO, Vogel W, Obrist P, et al. Expression of the duodenal iron transporters divalent-metal transporter 1 and ferroportin 1 in iron deficiency and iron overload. *Gastroenterol.* 2001; 120(6): 1412-1419. PMID: 11313311. doi: 10.1053/gast.2001.24033
32. Hill A, Gailer J. Linking molecular targets of Cd in the bloodstream to organ-based adverse health effects. *J Inorg Biochem*. 2020; 216: 111279. PMID: 33413916. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2020.111279
33. Horiguchi H, Oguma E, Kayama F. Cadmium induces anemia through interdependent progress of hemolysis, body iron accumulation, and insufficient erythropoietin production in rats. *Toxicol Sci*. 2011; 122(1): 198-210. PMID: 21540277. doi: 10.1093/toxsci/kfr100
34. Arbi S, Oberholzer HM, Van Rooy MJ, Venter C, Bester MJ. Effects of chronic exposure to mercury and cadmium alone and in combination on the coagulation system of Sprague-Dawley rats. *Ultrastruct Pathol*. 2017; 41(4): 275-283. PMID: 28617098. doi: 10.1080/01913123.2017.1327909
35. Koçak M, Akçıl E. The effects of chronic cadmium toxicity on the hemostatic system. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2006; 35(6): 411-416. PMID: 17565233. doi: 10.1159/000102047

УДК 57.084.1+599.323.45

МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО НИЗКОДОЗОВОГО ВЛИЯНИЯ КАДМИЯ НА ПЕЧЕНЬ, ОСТЕОГЕНЕЗ И ГЕМОПОЭЗ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

Земляной А. А., Герасимчук П. Г., Зайцев Л. О., Миончинский Д. О., Харченко А. И., Самойленко И. И., Алексеенко В. В., Шемет С. А.

Резюме. Соли кадмия (Cd) по токсичности относятся к двадцати наиболее опасным для животных соединениям. При этом на сегодняшний день происходит смена парадигмы в исследованиях влияния кадмия: в отличие от острых эффектов интоксикации, все больший вес и практическую релевантность приобретает изучение пролонгированного во времени хронического воздействия небольших доз Cd (англ. «Chronic Low Cd Exposure», CLCE), что может иметь место в реальных условиях окружающей среды техногенно загрязненных регионов. При том, что ранние изменения в почках и маркерные параметры мочевыводящей системы под действием Cd исследуются достаточно активно, эффекты металла на другие органы и системы организма исследованы недостаточно.

Целью данного обзора было проанализировать множественные эффекты Cd на функцию печени, остеогенез, гематопоэза и гемостаз у животных и человека. Систематизированы защитные механизмы, которые позволяют уменьшить аккумуляцию Cd в гепатоцитах в сравнении с почечными клетками, в частности роль клеточных транспортеров ионов биогенных металлов в этом процессе.

Результаты. С учетом роли печени в хелатировании и депонировании Cd в виде комплексов с металотионеинами, а также на основе исследований других Cd-связывающих молекул (глутатиона, полифенолов, антоцианов) очевиден значительный потенциал хелаторных и антиоксидантных гепатопротекторов для уменьшения негативных эффектов Cd на организме. Рассмотрены как прямые эффекты Cd на остеогенез и метаболизм Cd, так и косвенные - благодаря токсическому воздействию на остеобласты и остеокласты. В частности, приведены современные данные о роли кадмия в возникновении эндемического заболевания Итай-Итай в Японии. Особую опасность и отдаленные долгосрочные последствия влияние Cd имеет в организме детей. Приведен обзор современных данных по влиянию Cd на кроветворную систему в животных моделях.

Заключение. На основе проанализированных данных сделан вывод, что выяснение действия кадмия на гемопоэз и гемостаз является перспективным направлением дальнейших исследований хронического пролонгированного воздействия Cd.

Ключевые слова: хронический низкодозовое влияние кадмия (CLCE), гепатотоксичность, остеогенез, гемопоэз, гемостаз.

UDC 57.084.1+599.323.45

Multiple Effects of Chronic Low-Dose Cadmium Exposure on the Liver, Osteogenesis, and Hematopoiesis in Animals and Humans

Zemlianyi O. A., Gerasymchuk P. G., Zaitsev L. O., Mionchynsky D. O., Kharchenko O. I., Samoilenko I. I., Alekseenko V. V., Shemet S. A.

Abstract. Cadmium salts are among the TOP-20 of the most dangerous compounds for animals in terms of toxicity. At the same time, today there is a paradigm shift in the studies of cadmium effects: in contrast to the acute effects of intoxication, more importance and practical relevance is attained by studying the continued chronic exposure to small cadmium doses (Chronic Low Cd Exposure) which can take place in real environmental conditions of industrially polluted regions and already impacts about 10% of the world population. While the early changes in kidneys and marker parameters of the urinary system under the action of cadmium are being studied quite actively, cadmium effects on other organs and systems in the body are insufficiently investigated.

The purpose of the study was to analyse the multiple effects of cadmium on liver function, osteogenesis, haematopoiesis, and haemostasis in animals and humans. Protective mechanisms that reduce cadmium accumulation in hepatocytes compared to renal cells, in particular, the role of cellular transporters of biogenic metal ions (Fe^{2+}, Zn^{2+}, Mn^{2+}, Cu^{2+}), are systematized.

Results and discussion. Cadmium mostly uses divalent metal transporter 1 and Zrt/Irt-like transporters, such as ZIP8 and ZIP14. Given the role of liver in the chelation and deposition of cadmium in the form of complexes with metallothioneins and glutathione, the significant potential of chelating and antioxidant hepatoprotectants to reduce negative effects is suggested. The role of exogenous chemical chelators and antioxidants in detoxifying cadmium is supported by the studies of other cadmium-binding molecules (glutathione, polyphenols, anthocyanins). Both direct effects of cadmium on the osteogenesis and calcium metabolism, and indirect effects on osteoblasts and osteoclasts are considered. In particular, current data on cadmium role in

the development of endemic disease Itai-Itai in Japan is discussed. Notably, cadmium effect in children has a special hazards and long-term consequences. Data on cadmium role in interfering Ca2+ metabolism, particularly its effects on epithelial calcium channels (TRPV5) and Na-phosphate co-transporters (SLC34A1) are summarized.

Conclusion. Current data suggest that chronic effects of cadmium in ultra-low concentrations upon the osteogenesis are even more evident than in renal system. A review of current data on cadmium effects upon the hematopoietic system in animal models is presented. The earliest studies found relation between cadmium and haemoglobin decrease, which could be mediated by interfering with intracellular Fe traffic, and effects on erythropoietin synthesis. Cadmium affected haemostasis and increased platelet aggregation. Animal studies suggest that chronic cadmium toxicity leads to hypercoagulation and increases the risks of thrombosis. Based on the summarized data, it is concluded that the investigating cadmium effects on hematopoiesis and hemostasis is a promising area for further studies of chronic low-dose cadmium exposure.

Keywords: chronic low-dose cadmium exposure, hepatotoxicity, osteogenesis, haematopoiesis, haemostasis.

ORCID and contributionship:
Olexandr A. Zemlianyi : 0000-0002-8604-5642 [B,D,F]
Petro G. Gerasimchuk : 0000-0001-9698-1912 [A,E]
Leonid A. Zaitsev : 0000-0002-0840-729x [B]
Denis A. Mionchynsky : 0000-0002-9482-2560 [B]
Alexander I. Kharchenko: 0000-0003-0514-1374 [C]
Iryna I. Samoilenko : 0000-0002-6644-6588 [F]
Vadim V. Alekseenko : 0000-0002-7944-4602 [C,F]
Sergiy A. Shemet : 0000-0002-5917-3892 [B,D]

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

CORRESPONDING AUTHOR:
Oleksandr A. Zemlianyi
Dnipro State Medical University,
Medical Biology, Pharmacognosy and Botany Department
9, Vernadsky Str., office 51, Dnipro 49044, Ukraine
tel: +380634179062, e-mail: alex.dnipro@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/jmbs06.05.401
УДК 612.821.2+613.6
Латіна Г. О., Калиниченко Д. О.

ОЦІНКА РОЗУМОВОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ ВЧИТЕЛІВ РІЗНИХ ПЕДАГОГІЧНИХ КАТЕГОРІЙ ТА ФАХОВИХ ГРУП

Сумський державний педагогічний університет імені А. С. Макаренка, Україна

Мета дослідження – оцінити тижневу динаміку розумової працездатності у вчителів в залежності від педагогічної категорії та фахового спрямування.

Матеріал та методи. В дослідженні прийняли участь вчителі закладів загальної середньої освіти трьох вікових груп: 31 – 40 років (16 осіб), 41 – 50 років (20 осіб), 51 і вище (15 осіб), всього 51 чоловік. Для дослідження розумової працездатності вчителів використовувалась методика дозованого завдання за коректурними таблицями В. Я. Анфімова, яка дозволяє визначити функціональний стан організму людини в процесі його діяльності під впливом розумових та фізичних навантажень.

Результати. Тижнева динаміка розумової працездатності вчителів за показниками уваги характеризується підвищенням рівня працездатності на кінець робочого тижня. Вікові відмінності динаміки розумової працездатності сформовані за рахунок зростання кількості при зниженій якості виконаної роботи у вчителів старшої вікової групи на кінець робочого тижня, що відповідає віковій динаміці розвитку працездатності людини і демонструє компенсаторний вплив професійного досвіду на вікову стабілізацію надійності розумової діяльності. Тижнева динаміка розумової працездатності педагогів залежить від рівня педагогічної категорії, зокрема оптимальна тижнева динаміка притаманна вчителям першої категорії.

*В*исновки. Продуктивність роботи вчителів різного фахового спрямування має відмінності, а саме: встановлено зростання обсягу уваги на кінець тижня (p<0,05) та тенденцію до зростання показника точності в середині тижня у вчителів філологічних предметів, математики та початкового навчання; вища інтенсивність роботи на кінець тижня, точність – на початку робочого тижня (p<0,05) у вчителів біології та хімії. Встановлено, що рівень педагогічної категорії впливає на тижневу динаміку розумової працездатності, зокрема оптимальна тижнева динаміка притаманна вчителям першої категорії. Перспективним є дослідження показників розумової працездатності вчителів в залежності від напруженості трудового процесу.

Ключові слова: розумова працездатність, здоров'я, профілактика, вчителі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно з планом НДР кафедри громадського здоров'я та медико-біологічних основ фізичної культури Сумського державного педагогічного університету імені А. С. Макаренка «Комплексне дослідження функціонального стану, адаптаційних можливостей організму та ризику розвитку захворювань у різних групах населення», № державної реєстрації 0120U100799.

Вступ. Стан здоров'я людини віддзеркалює його загальна працездатність, яка включає фізичну та розумову працездатність (РП) у поєднанні з емоційною стійкістю людини (О. О. Навакатикян, В. В. Крижановска, В. В. Кальниш, 1987). Відповідно до визначення Р. М. Баєвського (1975) РП – це певний обсяг розумової роботи без істотного зниження, установленого на оптимальному рівні функціонування організму. В. В. Кальниш розглядав її, як «максимальний прояв функціональних можливостей організму людини, які формуються за участі комплексу системоутворювальних факторів (професійно важливих якостей, здоров'я, віку, функціонального стану тощо), взаємодія компонентів яких спрямована на досягнення позитивного результату діяльності при компромісній збалансованості дії цих компонентів» [1].

З позиції системного підходу вивчення РП, А. В. Капустіна, О. І. Юшкова, В. В. Матюхін, С. А. Калинина, Х. Т. Ониани, включають самостійні підсистеми: нервово-емоційне напруження трудових процесів, функціонального стану, відновлювальних, профілактичних та оздоровчих заходів [2].

Зниження працездатності в процесі будь-якої трудової діяльності проходить за визначеними фазами, які характеризуються динамікою функцій організму [3]. З різним ступенем деталізації питанню характеристики періодів працездатності присвячені роботи А. Б. Леонова, В. І. Медвєдєва (1981), А. С. Єгорова, В. П. Загрядского (1973), І. А. Сапова, А. С. Солодкова (1980), О. О. Навакатікяна (1987), М. С. Корольчука (1997). В результаті аналізу робіт науковців слід виокремити п'ять основних періодів працездатності й функціонального стану організму: стадію впрацьовування, відносно стійкої працездатності, нестійкої працездатності

(компенсації), прогресивного зниження продуктивності, стадію кінцевого пориву.

Слід відзначити поодинокі дослідження розумової працездатності вчителів закладів загальної середньої освіти під час професійної діяльності. Дослідження проведені з майбутніми педагогами закладів освіти Турції Sezer, A., İnel, Y., Seçkin, A. Ç., Uluçınar, U. свідчать про середній рівень уваги, який підтримано за рахунок позитивного емоційного забарвлення та високої мотивації [4]. Вивченням зв'язку міжособистісних аспектів роботи вчителів Нідерландів, науковцями M. H. Donker, T. van Gog, T. Goetz, A.-L. Roos, T. Mainhard, доводять зниження робочої активності на уроках поряд зі зростанням фізіологічних маркерів збудження під час виникнення негативних емоцій [5].

Результати аналізу даних коректурного тесту довели зростання показників втоми у динаміці робочого дня вчителів початкових класів. Саме Є. К. Доронкіна у 1976 році, визначала втому у збільшенні витраченого на виконання завдання часу, так і збільшення відсотку помилок. Збільшення часу відбувалось у 85% випадків, помилок – у 65% [6]. Інші дослідження коректурної проби у вчителів на етапі професійного самовизначення проведені науковцями І. В. Синіговець, Н. Г. Бишевець та К. М. Сергієнко. Вони встановили, що після застосування навчання з використанням інформаційних технологій у вчителів домінує незадовільна розумова працездатність (40,5%) [7].

О. В. Юречко, А. В. Лейфа вивчаючи вплив фізичної активності на рівень розумової працездатності вчителів, довели вихідний середній її рівень, який має зміни протягом робочого дня. Науковці визначають керованість факторів, що її визначають та можливість профілактики перевтоми засобами фізичної активності [8].

Актуальність проведеного дослідження, підтверджується цілями сталого розвитку резолюції Генеральної Асамблеї ООН «Перетворення нашого світу: порядок денний у галузі сталого розвитку на період до 2030 р.». Третя ціль – «міцне здоров'я та благополуччя», спрямована на забезпечення здорового способу життя та сприяння благополуччя для всіх у будь-якому віці. Тому, піклування про професійне благополуччя педагогічних працівників через призму діагностики донозологічних станів є першочерговим завданням гігієни праці [9, 10].

Мета дослідження – оцінити тижневу динаміку розумової працездатності у вчителів в залежності від педагогічної категорії та фахового спрямування.

Матеріал та методи досліджень. Для дослідження РП вчителів використовувалась методика дозованого завдання за коректурними таблицями В. Я. Анфімова, що дозволяє визначити функціональний стан організму людини в процесі його діяльності під впливом розумових та фізичних навантажень. Використана двохвилинна проба за методикою М. В. Антропової (1984) о 8 год., 10 год. 30 хв. та 14 год. – для оцінки денної динаміки та у понеділок, середу і п'ятницю о 8 год. – для тижневої динаміки. Під час обробки результатів дослідження визначалися: коефіцієнт продуктивності, об'єм уваги, тобто кількісний показник та якісний показник: точність роботи, що відображають рівень довільної уваги та силу активного внутрішнього гальмування. Обстежено 51 вчитель трьох вікових груп: 31 – 40 років (16 осіб), 41 – 50 років (20 осіб), 51 і вище (15 осіб) закладів загальної середньої освіти.

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 дані підлягали математичній та статистичній обробці за допомогою програми STATISTICA 8.0. Для первинної підготовки таблиць і проміжних розрахунків використано пакет Microsoft Excel 2010.

Результати дослідження. Динаміка РП вчителів за показниками уваги характеризується підвищенням рівня працездатності на кінець робочого тижня. Показник продуктивності роботи (Q) п'ятниці (19,3±0,9 ум. од.) вірогідно переважає продуктивність роботи понеділка (15,6±0,7 ум. од.) та середи (14,6±0,7 ум. од., p <0,01) [11].

Крива працездатності за показником продуктивності роботи вчителів різних вікових груп відповідає загальній динаміці, але встановлена вірогідна відмінність між показниками коефіцієнту продуктивності роботи у всіх вікових групах на кінець робочого тижня (молодша вікова група -15,6±1,8 ум.од.; середня вікова група – 18,4±0,9 ум. од.; старша вікова група – 24,6±1,2 ум.од.).

Продуктивність роботи вчителів різних рівнів навантаження вірогідно вища на кінець робочого тижня. Причому продуктивність роботи у п'ятницю вірогідно вища у вчителів, які працюють за вісімнадцятигодинним тижневим навантаженням (23,7±1 ум. од.) на відміну від вчителів з понаднормовим робочим навантаженням (17,6±1,1 ум. од., p<0,05), про що свідчить зростання кількісного показнику роботи та зниження якості її виконання (**рис. 1**).

Ймовірно, це можна пояснити більш високою мобілізацією психофізіологічних функцій організму та емоційно-вольовою напругою вчителів з максимальним навантаженням, оскільки точність і якість виконання роботи підтримується на одному рівні.

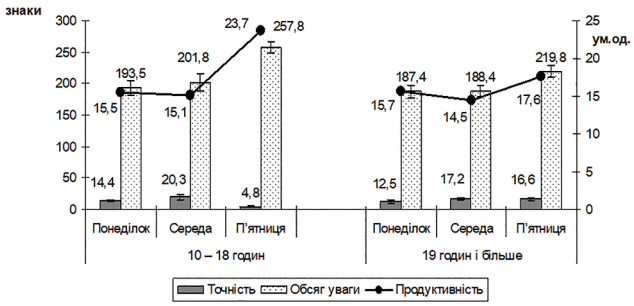


Рис. 1 – Тижнева динаміка показників розумової працездатності у вчителів за групами навантаження

Особливість показників РП вчителів різного кваліфікаційного рівня визначається нерівномірним розподілом інтенсивності роботи протягом тижня у вчителів всіх категорій.

Обговорення отриманих результатів. Незважаючи, що крива працездатності за показником продуктивності роботи вчителів різних вікових груп відповідає загальній динаміці встановлені відмінності, які сформовані за рахунок зростання кількості при зниженій якості виконаної роботи у вчителів старшої вікової групи на кінець робочого тижня

Показник продуктивності роботи вчителів молодшої вікової групи (15,6±1,8 ум.од.) на 9 ум. од. вірогідно нижчий за продуктивність роботи вчителів старшої вікової групи (24,6±1,2 ум.од., p<0,001), показник якої на 6,1 ум. од. переважає продуктивність роботи вчителів середньої вікової (18,4±0,9 ум. од.) на кінець робочого тижня (**рис. 2**).

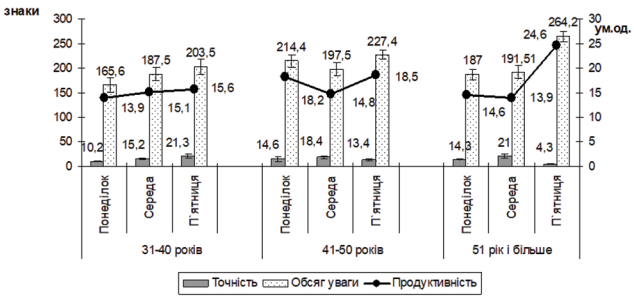


Рис. 2 – Тижнева динаміка показників розумової працездатності у вчителів різних вікових груп

Встановлені закономірності РП свідчать, по-перше, що продуктивність та інтенсивність (обсяг уваги) виконуваної роботи на кінець робочого тижня вірогідно переважає у вчителів старшої вікової групи, а якість виконуваної роботи – у вчителів молодших вікових груп, що відповідає віковій динаміці розвитку працездатності людини і демонструє компенсаторний вплив професійного досвіду на вікову стабілізацію надійності розумової діяльності [12]. По-друге, у вчителів старшої вікової групи крива працездатності може характеризувати прояв стадії «кінцевого пориву» на кінець робочого тижня, у молодшої вікової групи – прояв емоційно-вольової напруги протягом тижня. Емоційно-вольова напруга під час виробничої діяльності характеризується утриманням продуктивності роботи на одному рівні та деяким її підвищенням на кінець робочого тижня [12, 13].

У вчителів вищої категорії зареєстровано максимальний обсяг уваги на кінець робочого тижня, який на 63,7 знаки переважає показник середи та на 56,3 знаки показник понеділка (p<0,05). Причому рівень довільної уваги у вчителів вищої категорії саме у п'ятницю є мінімальними (p <0,01) на відміну від максимального значення показника середи, що свідчить про більш ефективну роботу вчителів вищої категорії в середині тижня за рахунок більш точного виконання завдання.

Але продуктивність роботи вчителів вищої категорії вища на кінець тижня (21,7±1,6 ум. од.) за рахунок зростання кількісного показника у п'ятницю, на відміну від показника середи (13,9±0,9 ум. од.) та понеділка (16,1±1,5 ум. од., p <0,05), (**рис. 3**). Ймовірно, це можна пояснити проявом стадії «кінцевого пориву» при якій зростання продуктивності роботи відбувається внаслідок емоційного компоненту [14].

Показник продуктивності, інтенсивності роботи вчителів першої категорії має тенденцію до зростання у середині тижня поряд зі зниженням точності роботи (**рис. 3**). Ймовірно, це можна пояснити побудовою оптимальної кривої РП, при якій максимальні можливості організму проявляються саме в середині робочого тижня [6].

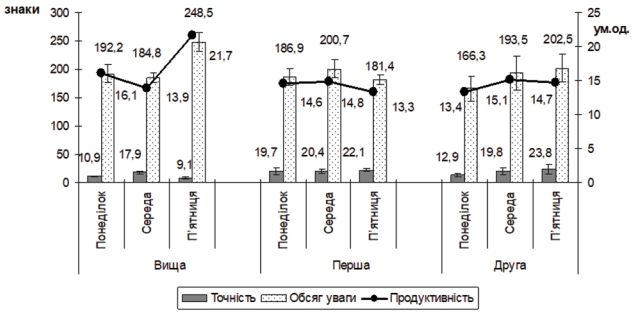


Рис. 3 – Тижнева динаміка показників розумової працездатності у вчителів різного кваліфікаційного рівня

У вчителів другого кваліфікаційного рівня показники РП характеризуються зростанням показника точності роботи (p<0,01) та тенденцією до зростання показника та обсягу уваги на кінець робочого тижня (**рис. 3**). Причому продуктивність роботи залишається на одному рівні протягом тижня, що може свідчити про неадекватність навантаження, обов'язків вчителів другої категорії психофізіологічним можливостям організму, оскільки вчителі мають високі якісні показники роботи (**рис. 3**).

В результаті дослідження показників РП вчителів різної спеціалізації встановлено зростання

обсягу уваги на кінець тижня (p<0,05) та тенденцію до зростання показника точності в середині тижня у вчителів філологічних предметів, математики та початкового навчання (**рис. 4**).

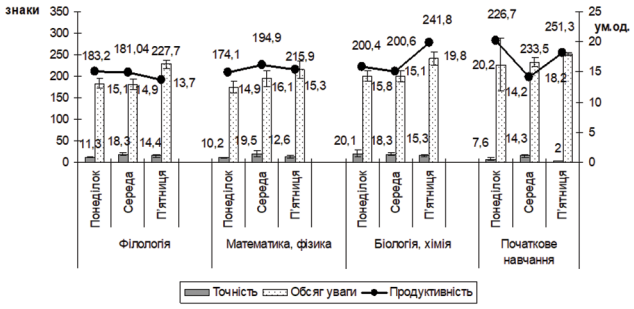


Рис. 4 – Тижнева динаміка показників розумової працездатності у вчителів різного фаху

Показники РП вчителів біології, хімії мають вищу інтенсивність роботи на кінець, точність – на початку робочого тижня (p<0,05). Ймовірно, це можна пояснити більш якісним виконанням завдання у вчителів на початку та в середині робочого циклу.

Встановлені закономірності підтверджуються динамікою показника продуктивності. По-перше у вчителів біології, хімії відбувається зростання продуктивності роботи на кінець тижня, за рахунок збільшення кількості та зменшення якості виконання роботи, і може свідчити про ознаки втоми на кінець робочого тижня при ефективній праці, яка підтримується за рахунок емоційно-вольової напруги. По-друге, у вчителів початкової школи крива працездатності характеризується максимальними значеннями у понеділок та п'ятницю, показник яких у 1,3 рази вищий за показник середини робочого тижня – періоду високої працездатності. Така крива працездатності свідчить про зниження ефективності роботи на початку та в кінці робочого тижня, за рахунок низьких якісних показників роботи. По-третє, продуктивність роботи вчителів математики та філологічних предметів не є вірогідних відмінностей протягом тижня, що може свідчити про напруження функціональних можливостей організму, оскільки працездатність вчителів підтримується на одному рівні (**рис. 4**).

Проведена оцінка показників РП у педагогів різних груп за професійними характеристиками потребує подальшого вивчення з профілактичною метою запобігання розвитку захворюваності на тлі розумової перевтоми [14, 15, 16].

Висновки

1. Тижнева динаміка РП вчителів за показниками уваги характеризується підвищенням рівня працездатності на кінець робочого тижня.
2. Вікові відмінності динаміки РП сформовані за рахунок зростання кількості при зниженій якості виконаної роботи у вчителів старшої вікової групи на кінець робочого тижня, що відповідає віковій динаміці розвитку працездатності людини і демонструє компенсаторний вплив професійного досвіду на вікову стабілізацію надійності розумової діяльності.
3. Тижнева динаміка РП педагогів залежить від рівня педагогічної категорії, зокрема оптимальна тижнева динаміка притаманна вчителям першої категорії.
4. Продуктивність роботи вчителів різного фахового спрямування має відмінності, а саме: встановлено зростання обсягу уваги на кінець тижня (p<0,05) та тенденцію до зростання показника точності в середині тижня у вчителів філологічних предметів, математики та початкового навчання; вища інтенсивність роботи на кінець тижня, точність – на початку робочого тижня (p<0,05) у вчителів біології та хімії.

Перспективи подальших досліджень полягають в аналізі показників розумової працездатності вчителів в залежності від напруженості трудового процесу.

References

1. Kal'nish VV. K voprosu ob opredelenii ponjatij «rabotosposobnost'» i «trudosposobnost'» [To the question of the definition of "performance" and "ability to work"]. *Ukr J Occup Health*. 2009; 1(17): 13–22. [Ukrainian]. doi: 10.33573/ujoh2009.01.013
2. Kapustyna AV, Yushkova OY, Matyukhyn VV, Kalynyna SA, Onyany KhT. Systemnyy podkhod v otsenke napryazhennosty truda y umstvennoy rabotosposobnosty [A systematic approach to assessing labor intensity and mental performance]. *Vestnyk TvGU. Seryya: Byologyya y ekologyya*. 2016; 1: 23-33. [Russian]
3. Kalynychenko I, Zaikina H, Latina H. Osoblyvosti dynamiky rozumovoi pratsezdatnosti uchniv iz riznymy rivniamy proiavu hranychnykh nevrotychnykh porushen [Features of the dynamics of mental performance of students with different levels of manifestation of borderline neurotic disorders] *Pedahohichni nauky: teoriia, istoriia, innovatsiini tekhnolohii*. 2017; 4(68): 111–123. [Ukrainian]
4. Sezer A, İnel Y, Seçkin AÇ, Uluçınar U. The Relationship between Attention Levels and Class Participation of First-Year Students in Classroom Teaching Departments. *Int J Instruct*. 2017; 10(2): 55-68. doi: 10.12973/iji.2017.1024a

5. Donker MH, van Gog T, Goetz T, Roos AL, Mainhard T. Associations between teachers' interpersonal behavior, physiological arousal, and lesson-focused emotions. *Contemporary Educational Psychology*. 2020; 63: 3-13. doi: 10.1016/j.cedpsych.2020.101906
6. Doronkina EK. Nekotorye psihofiziologicheskie osobennosti truda uchitelej [Some psychophysiological features of teachers' work]. *Fiziologija chelove*ka. 1976; 2(5): 825–828. [Ukrainian]
7. Synihovets IV, Byshevets NH, Serhiienko KM. Rozumova pratsezdatnist studentiv fakultetu fizychnoho vykhovannia v umovakh informatyzatsii osvity [Mental performance of students of the faculty of physical education in terms of informatization of education] *Visnyk Chernihivskoho natsionalnoho pedahohichnoho universytetu. Pedahohichni nauky. Fizychne vykhovannia ta sport*. 2012; 91(II): 98–101. [Ukrainian]
8. Yurechko OV, Leifa AV. Vlyyanye fyzycheskoy aktyvnosty na rabotosposobnost uchytelya [How physical activities influence on school teachers' working capacity: the results of the experiment]. *Higher Education in Russia*. 2016. 1 (197). 141-146. [Russian]
9. Operatsiynyy posibnyk «Rozrobka ta finansuvannya regionalnykh i mistsevykh program gromadskogo zdorov'ya» [Operational Manual «Development and Financing of Regional and Local Public Health Programs»]. [Ukrainian]. Available from: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/Manual_Development%20and%20funding%20of%20regional%20and%20local%20public%20health%20programs_print_210x297%2B3mm.pdf
10. Vasylyk AV, Doda OD. Profesiina vtoma: chynnyky, naslidky ta oboviazky robotodavtsiv shchodo vidnovlennia pratsezdatnosti pratsivnykiv. [Occupational fatigue: factors, consequences and responsibilities of employers to restore the ability of employees to work] *Vcheni zapysky Tavriiskoho natsionalnoho universytetu imeni VI Vernadskoho. Seriia: Ekonomika i upravlinnia*. 2019; 30(69): 130-135. [Ukrainian]
11. Latina GO. Dynamika rozumovoyi pratsezdatnosti pid chas profesiynoyi diyalnosti vchyteliv. [Dynamics of mental performance during the professional activity of teachers]. *Sci World J*. 2021; 7(3): 57-61. doi: 10.30888/2663-5712.2021-07-03-045. [Ukrainian]
12. Korobejnikov GV, Fed'ko GP, Korobejnikova LG, Marisova TA. Vozrastnye osobennosti pererabotki informacii u lic raznyh professij, zanimajushhihsja umstvennym trudom [Age characteristics of information processing in persons of different professions engaged in mental work] *Problemy starenija i dolgoletija*. 2002; (4): 381–387. [Ukrainian]
13. Kantarbaeva AD, Bekeeva SA. Prymenenye tablytsy Anfymova pry otsenke umstvennoy rabotosposobnosty [Application of the Anfimov table in assessing mental performance]. *World science: problems and innovations*. 2019; 2019: 52-54. [Russian]
14. Kharkovlyuk-Balakina N, Gorgo Yu. Otsinka funktsionalnogo robochogo stanu ta pratsezdatnosti osib riznogo viku v umovakh rozumovykh navantazhen [Assessment of functional working condition and working capacity of people of different ages under mental stress]. *ScienceRise*. 2014; 1(4): 33-36. [Ukrainian]. doi: 10.15587/2313-8416.2014.28980
15. Ritvanen T, Louhevaara V, Helin P, Halonen T, Hänninen O. Psychophysiological stress in high school teachers. *Int J Occup Med Environm Health*. 2003; 16: 255-64.
16. Flook L, Goldberg SB, Pinger L, Bonus K, Davidson RJ. Mindfulness for teachers: A pilot study to assess effects on stress, burnout and teaching efficacy. *Mind Brain Educ*. 2013 Sep; 7(3): 10.1111/mbe.12026. PMID: 24324528. PMCID: PMC3855679. doi: 10.1111/mbe.12026

УДК 612.821.2+613.6

ОЦЕНКА УМСТВЕННОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ УЧИТЕЛЕЙ РАЗНЫХ ПЕДАГОГИЧЕСКИХ КАТЕГОРИЙ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ГРУПП

Латина А. А., Калиниченко Д. О.

Резюме. Цель исследования – оценить недельную динамику умственной работоспособности учителей в зависимости от педагогической категории и профессионального направления.

Материал и методы. В исследовании приняли участие учителя учреждений общего среднего образования трех возрастных групп: 31-40 лет (16 человек), 41-50 лет (20 человек), 51 и выше (15 человек), всего 51 человек. Для исследования умственной работоспособности учителей использовалась методика дозированного задания по корректурным таблицам В. Я. Анфимова, которая позволяет определить функциональное состояние организма человека в процессе его деятельности под влиянием умственных и физических нагрузок.

Результаты. Недельная динамика умственной работоспособности учителей по показателям внимания характеризуется повышением уровня работоспособности на конец рабочей недели. Возрастные различия динамики умственной работоспособности сформированы за счет роста количества при снижении качества выполненной работы учителей старшей возрастной группы по завершению рабочей недели. Такая динамика соответствует возрастной динамике развития работоспособности человека и

демонстрирует компенсаторное влияние профессионального опыта на возрастную стабилизации надежности умственной деятельности. Недельная динамика умственной работоспособности педагогов зависит от уровня педагогической категории, в частности оптимальная недельная динамика присуща учителям первой категории.

Производительность работы учителей разного профессионального направления имеет отличия, а именно: установлен рост объема внимания к концу недели (p <0,05) и тенденция к росту показателя точности в середине недели у учителей филологических предметов, математики и начальных классов; выше интенсивность работы на конец недели, точности – в начале рабочей недели (p <0,05) у учителей биологии и химии. Установлено, что уровень педагогической категории влияет на недельную динамику умственной работоспособности, в частности оптимальная недельная динамика присуща учителям первой категории. Перспективным является исследование показателей умственной работоспособности учителей в зависимости от напряженности трудового процесса.

Ключевые слова: умственная работоспособность, здоровье, профилактика, учителя.

UDC 612.821.2+613.6

Assessment of the Mental Working Efficiency of Teachers of Different Categories and Specializations

Latina H. O., Kalynychenko D. O.

Abstract. The relevance of the study is confirmed by the sustainable development goals of the United Nations General Assembly resolution “Transforming Our World: An Agenda for Sustainable Development until 2030”. The third goal is “good health and wellbeing”. It aims to ensure healthy lifestyles and promote well-being for all at all ages. Therefore, caring for the professional well-being of teachers through the diagnosis of pathological conditions is the first task in the field of occupational health.

The purpose of the study is to assess the weekly dynamics of the mental performance of teachers of different pedagogical categories and professional groups.

Materials and methods. To study the mental performance of teachers, the method of dosed assignment according to the tables of V. Ya. Anfimov was used. 51 teachers of three age groups were examined: 31-40 years old (16 people), 41-50 years old (20 people), 51 and above (15 people) of institutions of general secondary education.

Results and discussion. The dynamics of teachers’ mental performance in terms of attention indicators is characterized by an increase in the level of performance at the end of the working week. Friday’s job performance significantly outweighs Monday and Wednesday job performance.

The performance curve in terms of the performance of teachers of different age groups corresponds to the general dynamics. A significant difference was established between the indicators of the coefficient of work productivity in all age groups at the end of the working week

Age differences in the dynamics of mental performance are formed due to an increase in the number with a decrease in the quality of the work performed by teachers of the older age group at the end of the working week. Such dynamics corresponds to the age-related dynamics of the development of human working capacity and demonstrates the compensatory effect of professional experience on the age-related stabilization of the reliability of mental activity.

Conclusion. The weekly dynamics of the mental performance of teachers depends on the level of the pedagogical category; in particular, the optimal weekly dynamics is inherent in teachers of the first category. The performance of teachers in different professional fields differs. An increase in the volume of attention by the end of the week (p <0.05) and a tendency to an increase in the accuracy indicator in the middle of the week among teachers of philological subjects, mathematics and primary grades were found. High work intensity at the end of the week, accuracy – at the beginning of the working week (p <0.05) for biology and chemistry teachers.

Prospects for further research are in the analysis of indicators of mental performance of teachers, depending on the intensity of the labor process.

Keywords: mental performance, health, prevention, teachers.

ORCID and contributionship:
Hanna O. Latina : 0000-0002-8483-2490[A, B,C,D,F]
Dmytro O. Kalynychenko : 0000-0003-2412-3315[B,D,E,F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Hanna O. Latina
Sumy State Pedagogical University named after A. S. Makarenko
Department of Public Health and Medical and Biological Foundations of Physical Culture
87, Romenska Str., Sumy 40002, Ukraine
tel: +380506524907, e-mail: latinanna40@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/jmbs06.05.408
УДК 612.06:615.07
Мархонь Н. О., Байбаков В. М,. Коссе В. А.,
Люлько І. В., Тітов Г. І., Алексєєнко З. К., Топка Е. Г.

ВПЛИВ РЕСВЕРАТРОЛУ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини, Дніпро, Україна

Метаболічний синдром – клінічний прояв, що характеризується безліччю супутніх захворювань, включаючи гіперглікемію, абдомінальне ожиріння, артеріальну гіпертензію та дисліпідемію. Усі складові метаболічного синдрому беруть участь в індукуванні низькоякісного запального стану та окисного стресу, характерних для цього симптомокомплексу. Даний симптомокомплекс пов'язаний зі збільшенням ризику серцево-судинних захворювань та ранньої смертності, що має важливий вплив на витрати охорони здоров'я.

Мета роботи – провести аналіз джерел сучасної літератури вітчизняних та закордонних дослідників щодо перспектив застосування ресвератролу в профілактиці та лікуванні метаболічного синдрому.

Пошук дієвої та альтернативної терапевтичної стратегії, природної та без побічних ефектів, може стати корисним інструментом у боротьбі з метаболічним синдромом. У цьому огляді зосереджено увагу на можливий корисний вплив поліфенольної природної сполуки – ресвератролу – на різні молекулярні мішені з програмуванням розвитку порушень, пов'язаних з метаболічним синдромом та його супутніх захворювань. Ряд даних щодо впливу ресвератролу на масу тіла, чутливість до інсуліну, толерантність до глюкози, ліпідний профіль, артеріальний тиск, окиснювальний стрес свідчать про те, що ця сполука має широкий спектр сприятливих впливів на здоров'я людини, в тому числі має сприятливий ефект на метаболічний синдром. Є ряд свідчень щодо поліпшення гомеостазу, рівня глюкози, ліпідів, зниження жирової маси, артеріального тиску, оксидативного стресу можуть бути доказом того, як ресвератрол може бути корисним в профілактиці та лікуванні метаболічного синдрому та супутніх розладів, завдяки своїй протизапальній, антитромбоцитарній та антиоксидантній активності. У статті розглянуто деякі мішені молекулярного рівня для ресвератролу в умовах його впливу на метаболічний синдром, такі як аденозинмонофосфат-активована протеїнкіназа (AMPK), білок SIRT1, головний вмикач клітинної захисної системи (Nrf2), ядерний фактор-каппа B (NF-B), рецептор естрогену (ER) тощо.

Ключові слова: ресвератрол, фітоалексин, метаболічний синдром.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри фундаментальних наук Дніпровського медичного інституту традиційної і нетрадиційної медицини «Розвиток та морфофункціональний стан сечостатевої системи експериментальних тварин і людини в нормі, онтогенезі, під впливом зовнішніх факторів», № держ. реєстрації 0116U008723.

Вступ. Останніми роками метаболічний синдром (MetS) є однією з найпоширеніших медико-соціальних проблем у більшості країн світу. Він представляє собою комплекс метаболічних, гормональних та клінічних порушень, основними факторами розвитку яких є стійкість до інсуліну та/або толерантність до глюкози, артеріальна гіпертензія, вісцеральне ожиріння та атерогенна дисліпідемія [1, 2, 3, 4]. Кожен з цих факторів, в свою чергу, також є комплексним та призводить до зростання ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань, атеросклеротичних серцево-судинних захворювань і цукрового діабету II типу [3, 5, 6]. Даний симптомокомплекс характеризується порушеннями різних систем організму, в тому числі гормональної регуляції жирового, білкового, вуглеводного та інших видів обміну [3, 4]. Всі ці взаємозв'язки становлять відносний, а не абсолютний ризик, водночас для діагностування даного симптомокомплексу не обов'язкова одночасна наявність усіх метаболічних складових.

Зацікавленість MetS зумовлена високою поширеністю даного синдрому, визначеного за критеріями Третього звіту групи експертів Національного центру з охорони навколишнього середовища з виявлення, оцінки та лікування гіперхолестеринемії у дорослих, Міжнародної Федерації Діабету та Всесвітньої організації охорони здоров'я, оскільки він зустрічається серед осіб обох статей, але суттєво відрізняється залежно від віку, регіону та компонентів MetS [3, 5, 7, 8]. Прояви MetS широко поширені в дитячій та підлітковій популяції та виявляють тенденцію до збільшення [9, 10].

На сьогодні немає єдиної думки щодо першопричин розвитку MetS, наводяться аргументи на користь «первинності» як інсулінорезистентності, так і ожиріння. Не виключається можливість для кожної з можливих «першопричин» самостійно запускати процес формування MetS [8, 11, 12].

Всупереч останнім досягненням медицини та значному прогресу фармацевтичного виробництва, все ще спостерігається глобальне зростання захворюваності та поширеності MetS. Ряд фармацевтичних та дієтичних втручань було розглянуто як стратегії перепрограмування для запобігання MetS та пов'язаних з ними розладів [1, 13, 14]. Серед них велику увагу приділяють засобам природного походження у тому числі й ресвератролу (RL) через його сприятливий вплив на здоров'я [5, 15, 16, 17]. В даній статті розглянуто та представлено інформацію щодо ресвератролу як можливої стратегії перепрограмування для протидії наростаючої епідемії.

Мета роботи – провести аналіз джерел сучасної літератури вітчизняних та закордонних дослідників щодо перспектив застосування ресвератролу в профілактиці та лікуванні метаболічного синдрому.

Ресвератрол

Ресвератрол (3,5,4-тригідроксилстильбен) – це природній фітоалексин, що широко поширений у формі трансізомер у понад 70 видах різних рослин, включаючи шкірки винограду, виноградні кісточки, гігантський спориш, насіння касії, маракую, білий чай, арахіс та ін. [15, 18, 19].

Ця поліфенольна сполука (**рис. 1**) з низькою молекулярною масою належить до родини стильбеноїдів поліфенольних сполук (гідроксильовані похідні стильбену на основі поліфенольної структури C6-C2-C6). У рослинах RL слугує захистом від ультрафіолету та відіграє роль захисної сполуки від інфекцій, травм та абіотичних стресів [19, 20].

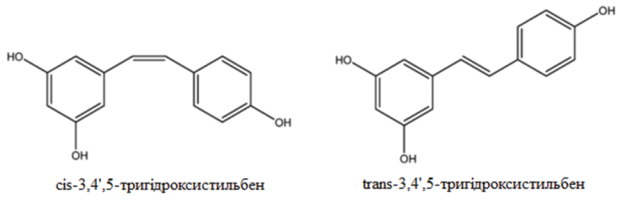


Рис. 1 – Структурна формула ресвератролу

Зростаюча кількість доказів свідчить про те, що RL має широкий спектр сприятливих впливів на здоров'я людини, включаючи протизапальну, антиоксидантну, антиагрегантну, знеболювальну, нейропротекторну, кардіопротекторну та інші дії. Ряд даних вказує на те, що RL підвищує чутливість до інсуліну, толерантність до глюкози, а також зменшує вагу та індекс маси тіла пацієнтів, які страждають на MetS [5, 15]. У цьому контексті вживання біологічно активної сполуки може мати сприятливий вплив на масу тіла, метаболізм глюкози, поліпшення ліпідного профілю, артеріальний тиск, пошкодження ендотелію, запальні процеси, а також на окиснювальний стрес.

Функції RL включають інгібування агрегації тромбоцитів, поліпшення ендотеліальної функції, протизапальні та антиоксидантні властивості, антиканцерогенну активність, антиатеросклеротичну дію та відновлення біодоступності NO [15, 16, 21, 22]. На молекулярному рівні було виявлено декілька мішеней поліфенольної сполуки, такі як аденозинмонофосфат-активована протеїнкіназа (AMPK), білок SIRT1, головний вмикач клітинної захисної системи (Nrf2), ядерний фактор-каппа B (NF-B), рецептор естрогену (ER) тощо.

Механізми дії ресвератролу при лікуванні метаболічного синдрому

Різні механізми RL сприяють поліпшенню симптомів MetS та пов'язаних з ним порушень [4, 15, 18]. Нижче ми підсумовуємо основні мішені дії ресвератролу на даний патологічний стан.

AMPK

AMPK (аденозин-монофосфат-активованої протеїнкінази) є ключовим регулятором енергетичного балансу на клітинному рівні. AMPK відіграє важливу роль в гормональній сигналізації, бере участь в координації багатьох метаболічних реакцій (білкового, вуглеводного, ліпідного механізмів, а також у запобіганні інсулінорезистентності) [21, 22]. Серед відомих активаторів природного походження є відомості щодо впливу RL [19]. Механізми антигіпертензивного ефекту RL можуть бути ендотелій-залежними, за участю AMPK, SIRT-1 і Nrf2 [23]. RL також може активувати AMPK, підвищуючи тим самим виробництво NO [24, 25].

SIRT1

Білок SIRT1 належить до родини сиртуїнів, та каталізує NAD-залежне деацилювання залишків ациллізину, бере участь у багатьох внутрішньоклітинних процесах та є критичним при ряді захворювань. SIRT1 відіграє ключову роль в регуляції обміну ліпідів та глюкози, контролює секрецію інсуліну, запалення, оксидативний стрес та ендотеліальні функції [26]. Зростання рівня SIRT1 сприяє контролю захворювань, пов'язаних з ожирінням, у тому числі MetS, серцево-судинні захворювання, рак та нейродегенерація [19, 27]. Неспинно зростає кількість доказів того, що RL посилює активність SIRT1 завдяки біологічному, фармакологічному, антиоксидантному, протизапальному та кардіопротекторному ефектам [1, 15]. Він інгібує шлях запалення NF-κB шляхом активації SIRT1 [28]. Незалежно від SIRT1, ресвератрол також є прямим інгібітором ферментів циклооксигенази-1 та -2 (COX1/2), що, можливо, сприяє його протизапальним властивостям [15]. Важливо зазначити, що вищезгадані молекулярні мішені та шляхи передачі сигналу RL вказують на патофізіологію MetS та пов'язані з ним розладів.

Ренін-ангіотензинова система (RAS)

Результати досліджень останніх десятиліть показують, що RAS бере участь у розвитку артеріальної гіпертензії як на тканинному рівні, так і на рівні системної гемодинаміки та відіграє важливу роль у розвитку MetS [1, 30]. Також відомо, що раннє пригнічення RAS запобігає розвитку гіпертонії. Окрім гіпертонії, інгібування RAS має позитивний терапевтичний ефект у контролі порушеного рівня глюкози, толерантності до інсуліну та дисліпідемій у пацієнтів з MetS [30, 31]. Останні дані свідчать про те, що RL може поліпшити більшість характеристик MetS. Інгібування RL судинного запалення, викликаного Ang II, і високого кров'яного тиску може, принаймні частково, сприяти антиатерогенній дії RL [25].

Естрогенні рецептори

Естрогенним рецепторам (ERα та ERβ) належить важлива роль в регуляції метаболічних процесів, в тому числі покращення чутливості до інсуліну та толерантності до глюкози, зниження жирової маси тощо. [15, 18, 32]. При цьому здатність RL зв'язуватись з ER пов'язана з хімічною структурою фітоалексину. Відомо, що у високих дозах RL виступає антагоністом ERα/ ERβ [32].

Інші потенційні механізми

Ряд даних свідчать, що ожиріння саме по собі сприяє розвитку окиснювального стресу, який, в свою чергу, викликає інсулінорезистентність адипоцитів, сприяє збільшенню секреції адипоцитами лептину, IL6, TNFα [7]. Ресвератрол проявляє антиоксидантну дію, та сприятливо впливає на ряд метаболічних порушень, таких як толерантність до глюкози, інсулінорезистентність та накопичення жиру в печінці. Механізми дії його антиоксидантної дії включають різні механізми, такі як нейтралізація активних форм кисню, реакційноздатних видів азоту, здатність збільшувати транскрипційну активність ядерного фактора E (2), пов'язаного з фактором-2 (Nrf2) [7, 18, 19, 33].

Існують й інші потенційні механізми, пов'язані з програмуванням MetS, за допомогою яких ресвератрол може діяти: (1) шляхом активації Nrf2, (2) шляхом інгібування шляху запалення NF-B та (3) шляхом епігенетичної регуляції. Хоча повідомлялося, що активація Nrf2 та інгібування NF-B є захисними в інших моделях програмування розвитку [1, 15], недостатньо даних, що стосуються ефектів перепрограмування ресвератролу з MetS походження розвитку шляхом регулювання Nrf2 та NF-B.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Використання ресвератролу, як стратегії перепрограмування проти розвитку MetS, може стати ще більш актуальним у найближчому майбутньому, оскільки зростаюча епідемія MetS та пов'язані з нею розлади є загрозливими на сьогоднішній день. Протизапальний, антиоксидантний, антиглікемічний, кардіопротекторний та нейропротекторний ефекти ресвератролу свідчать про його перспективність як дієтичної добавки, що сприяє поліпшенню стану пацієнтів з MetS, а також для профілактики супутніх розладів у здорових людей і уповільнення процесів старіння. Широкий спектр фармакологічної активності ресвератролу зумовлює його подальше дослідження, зокрема за умов розвитку метаболічного синдрому.

References

1. Tain YI, Hsu CN. Developmental Programming of the Metabolic Syndrome: Can We Reprogram with Resveratrol? *Int J Mol Sci.* 2018; 19(2584): 1-12. PMID: 30200293. PMCID: PMC6164855. doi: 10.3390/ijms19092584
2. Ambrosova TM. Terapevtycheskaya korrektsyya aterogennoy dyslypydemyy pry metabolycheskom syndrome [Therapeutic correction of atherogenous dlypidemia in metabolic syndrome]. *Mezhdunar Med Zh.* 2013; 3: 50-5. [Russian]
3. Shin JA, Lee JH, Lim SY, Ha HS, Kwon HS, Park YM, et al. Metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes, and its clinical interpretations and usefulness. *J Diabetes Investig*. 2013 Jul 8; 4(4): 334-43. PMID: 24843675. PMCID: PMC4020225. doi: 10.1111/jdi.12075
4. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017 Aug; 11(8): 215-25. PMID: 28639538. PMCID: PMC5933580. doi: 10.1177/1753944717711379
5. Taghipour YS, Hajialyani M, Naseri R, Hesari M, Stefanucci A, Mollica A, et al. Nanoformulations of natural products for management of metabolic syndrome. *Int J Nanomedicine.* 2019 Jul; 14: 5303-21. PMID: 31406461. PMCID: PMC6642644. doi: 10.2147/IJN.S213831
6. Kopchak OO. Metabolichnyy syndrom ta yogo vklad u rozvytok sudynnykh kognityvnykh porushen [Metabolic syndrome and its contribution to the development of vascular cognitive violations]. *Ukr Med Chasopys*. 2014; 2(100): 178-82. [Ukrainian]
7. Prokudyna ES, Maslov LM, Ivanov VV, Bespalova YD, Pysmennyy DS, Voronkov NS. Rol aktyvnykh form kysloroda v patogeneze dysfunktsyy adypotsytov pry metabolycheskom syndrome: perspektyvy farmakologycheskoy korrektsyy [The role of active forms of oxygen in the pathogenesis of adipocyte dysfunction during metabolic

syndrome: Perspectives of pharmacological correction]. *Aktualnye voprosy byokhymyy - Vestnyk RAMN.* 2017; 72(1): 11-16. [Russian]. PMID: 29308837. doi: 10.15690/vramn798

8. Thaman R, Arora G. Metabolic Syndrome: Definition and Pathophysiology - the discussion goes on! *J Phys Pharm Adv*. 2013; 3(3): 48-56. doi: 10.5455/jppa.20130317071355
9. DeBoer MD. Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Nutrients*. 2019 Aug; 11(8): 1-12. PMID: 31382417. PMCID: PMC6723651. doi: 10.3390/nu11081788
10. Weiss R, Bremmer AA, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Ann NY Acad Sci*. 2013 Apr; 1281: 123-40. PMID: 23356701. PMCID: PMC3715098. doi: 10.1111/nyas.12030
11. Lytvynova LS, Kyryenkova EV, Mazunyn YO, Vasylenko MA, Fattakhov NS. Patogenez ynsulynorezystentnosty pry metabolycheskom ozhyrenyy [Pathogenesis of insulin resistance in metabolic obesity]. *Byomed khymyya*. 2015; 61(1): 70-82. [Russian]. PMID: 25762600. doi: 10.18097/PBMC20156101070
12. Roytberg GE, Dorosh ZhV, Sharkhun OO, Ushakova TY, Trubyno EA. Vozmozhnosty prymenenyya novogo metabolycheskogo yndeksa pry otsenke ynsulynorezystentnosty v klynycheskoy praktyke [The possibility of applying a new metabolic index when assessing insulin resistance in clinical practice]. *Ratsyonalnaya farmakoterapyya v kardyologyy.* 2014; 10(3): 264-74. [Russian]. doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-3-264-274
13. Tain YL, Joles JA. Reprogramming: A preventive strategy in hypertension focusing on the kidney. *Int J Mol Sci*. 2015; 17: 1-15. PMID: 26712746. PMCID: PMC4730270. doi: 10.3390/ijms17010023
14. Tain YL, Chan SHH, Chan JYH. Biochemical basis for pharmacological intervention as a reprogramming strategy against hypertension and kidney disease of developmental origin. *Biochem Pharmacol*. 2018; 153: 82-90. PMID: 29309755. doi: 10.1016/j.bcp.2018.01.014
15. Sokolova LK, Pushkarov VM, Tronko MD. Efekty resveratrolu v normi ta za riznykh patologiy [The effects of resveratrol normally and with different pathologies]. *Endokrynologiya.* 2020; 25(1): 76-88. [Ukrainian]. doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-1.76
16. Diaz-Gerevini GT, Repossi G, Dain A, Tarres MC, Das UN, Eynard AR. Beneficial action of resveratrol: How and why? *Nutrition.* 2016; 32: 174-178. PMID: 26706021. doi: 10.1016/j.nut.2015.08.017
17. Bonnefont-Rousselot D. Resveratrol and Cardiovascular Diseases. *Nutrients.* 2016; 8: 1-24. PMID: 27144581. PMCID: PMC4882663. doi: 10.3390/nu8050250
18. Uspenskaya YB. Klynycheskye effekty resveratrola (obzor lyteratury) [Clinical effects of resveratrol (literature review)]. *Gynekologyya*. 2014; 16(5): 96-102. [Russian]. doi: 10.26442/2079-5831_16.5.96-100
19. Chaplin A, Carpéné C, Mercader J. Resveratrol, Metabolic Syndrome, and Gut Microbiota. *Nutrients.* 2018; 10(1651): 1-29. PMID: 30400297. PMCID: PMC6266067. doi: 10.3390/nu10111651
20. Hou CY, Tain YL, Yu HR, Huang LT. The Effects of Resveratrol in the Treatment of Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(535): 1-15. PMID: 30695995. PMCID: PMC6387422. doi: 10.3390/ijms20030535
21. Kulkarni, SS, Canto C. The molecular targets of resveratrol. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1852: 1114-1123. PMID: 25315298. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.10.005
22. Umezawa S, Higurashi T, Nakajima A. AMPK: Therapeutic Target for Diabetes and Cancer Prevention. *Curr Pharm Des*. 2017; 23: 3629-3644. PMID: 28714409. doi: 10.2174/0929867324666170713150440
23. Zordoky BNM, Robertson IM, Dyck JRB. Preclinical and clinical evidence for the role of resveratrol in the treatment of cardiovascular diseases. *Biochim Biophys Acta Affiliations expand*. 2015 Jun; 1852(6): 1155-77. PMID: 25451966. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.10.016
24. Dolinsky VW, Chakrabarti S, Pereira TJ, Oka T, Levasseur J, Beker D, et al. Resveratrol prevents hypertension and cardiac hypertrophy in hypertensive rats and mice. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Oct; 1832(10): 1723-33. PMID: 23707558. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.05.018
25. Tain YL, Hsu CN. AMP-Activated Protein Kinase as a Reprogramming Strategy for Hypertension and Kidney Disease of Developmental Origin. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 12; 19(6): 1-13. PMID: 29895790. PMCID: PMC6032132. doi: 10.3390/ijms19061744
26. Kane AE, Sinclair DA. Sirtuins and NAD + in the Development and Treatment of Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Circ Res*. 2018 Sep; 123(7): 868-85. PMID: 30355082. PMCID: PMC6206880. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312498
27. Elibol B, Kilic U. High Levels of SIRT1 Expression as a Protective Mechanism Against Disease-Related Conditions. *Front Endocrinol*. 2018 Oct; 9(614): 1-7. PMID: 30374331. PMCID: PMC6196295. doi: 10.3389/fendo.2018.00614
28. Mendez-del Villar M, Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Perez-Rubio KG, Lizarraga-Valdez R. Effect of resveratrol administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014; 12(10): 497-501. PMID: 25137036. doi: 10.1089/met.2014.0082
29. Kim EN, Kim MY, Lim JH, Kim Y, Shin SJ, Park CW, et al. The protective effect of resveratrol on vascular aging by modulation of the renin-angiotensin system. *Atherosclerosis*. 2018; 270: 123-31. PMID: 29407880. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.043

30. Menikdwela KR, Ramalingam L, Rasha F, Wang Shu, Dufour JM, Kalupahana NS, et al. Autophagy in metabolic syndrome: breaking the wheel by targeting the renin-angiotensin system. *Cell Death Dis.* 2020 Feb; 11(2): 1-17. PMID: 32015340. PMCID: PMC6997396. doi: 10.1038/s41419-020-2275-9
31. Jahandibeh F, Wu J. Perspectives on the Potential Benefits of Antihypertensive Peptides towards Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 22; 21(6): 1-23. PMID: 32235782. PMCID: PMC7139547. doi: 10.3390/ijms21062192
32. Kong D, Yari Y, He XY, Yang H, Liang BY, Wang J. Effects of Resveratrol on the Mechanisms of Antioxidants and Estrogen in Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int*. 2019 Mar 20; 2019: 1-8. PMID: 31016201. PMCID: PMC6446083. doi: 10.1155/2019/8983752
33. Koeners MP, Wesseling S, Sánchez M, Braam B, Joles JA. Perinatal inhibition of NF-kappa B has long-term antihypertensive and renoprotective effects in fawn-hooded hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2016; 29: 123-131. PMID: 25958302. doi: 10.1093/ajh/hpv065

УДК 612.06:615.07

ВЛИЯНИЕ РЕСВЕРАТРОЛА НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Мархонь Н. А., Байбаков В. М., Коссе В. А., Люлько И. В., Титов Г. И., Алексеенко З. К., Топка Э. Г.

Резюме. Метаболический синдром – это клиническое проявление, характеризующееся множеством сопутствующих заболеваний, включая гипергликемию, абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию и дислипидемию. Все составляющие метаболического синдрома участвуют в индукции низкокачественного воспалительного состояния и окислительного стресса, характерных для этого симптомокомплекса. Метаболический синдром связан с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний и ранней смертности, что имеет важное влияние на расходы здравоохранения.

Цель – провести анализ источников современной литературы отечественных и зарубежных исследователей относительно перспектив применения ресвератрола в профилактике и лечении метаболического синдрома.

Поиск действенной и альтернативной терапевтической стратегии, природной и без побочных эффектов, может стать полезным инструментом в борьбе с метаболическим синдромом. В этом обзоре сосредоточено внимание на возможное полезное воздействие полифенольного природного соединения – ресвератрола – на разные молекулярные мишени с программированием развития нарушений, связанных с метаболическим синдромом и его сопутствующих заболеваний. Растущее количество доказательств свидетельствует о том, что это соединение обладает широким спектром благоприятных воздействий на здоровье человека, в том числе имеет благоприятный эффект на метаболический синдром. Ряд данных о влиянии ресвератрола на массу тела, чувствительность к инсулину, толерантность к глюкозе, липидный профиль, артериальное давление, окислительный стресс свидетельствуют о том, что это соединение обладает широким спектром благоприятных воздействий на здоровье человека, в том числе имеет благоприятный эффект на метаболический синдром. Есть ряд данных по улучшению гомеостаза, уровня глюкозы, липидов, снижение жировой массы, артериального давления, оксидативного стресса могут служить доказательством того, как ресвератрол может быть полезным в профилактике и лечении метаболического синдрома и сопутствующих расстройств, благодаря своей противовоспалительной, антитромбоцитарной и антиоксидантной активности. В статье рассмотрены некоторые мишени молекулярного уровня для ресвератрола в условиях его влияния на метаболический синдром, такие как аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (AMPK), белок SIRT1, главный включатель клеточной защитной системы (Nrf2), ядерный фактор-каппа B (NF-B), рецептор эстрогена (ER) и др.

Ключевые слова: ресвератрол, фитоалексин, метаболический синдром.

UDC 612.06:615.07

Effect of Resveratrol on Metabolic Syndrome

Markhon N. A., Baibakov V. M., Kosse V. A., Lyulko I. V., Titov G. I., Alekseenko Z. K., Topka E. G.

Abstract. *The purpose of the study* is to analyze the sources of modern literature of domestic and foreign researchers on the prospects of resveratrol in the prevention and treatment of metabolic syndrome.

Metabolic syndrome is a clinical manifestation characterized by many comorbidities, including hyperglycemia, abdominal obesity, hypertension, and dyslipidemia. All components of metabolic syndrome are involved in the induction of low-quality inflammation and oxidative stress, characteristic of this symptom complex. Metabolic syndrome is associated with an increased risk of cardiovascular disease and early mortality, which

has a significant impact on health care costs. Finding an effective and alternative therapeutic strategy, which is natural and has no side effects, can be a useful tool in the fight against metabolic syndrome. This review focuses on the potential beneficial effects of a polyphenolic natural compound – resveratrol – on various molecular targets with programming for the development of disorders associated with metabolic syndrome and its comorbidities. A number of data on the effects of resveratrol on body weight, insulin sensitivity, glucose tolerance, lipid profile, blood pressure, oxidative stress indicate that this compound has a wide range of beneficial effects on human health, and also has a beneficial effect on metabolic syndrome. A numerous data on the improvement of homeostasis, glucose, lipids, fat reduction, blood pressure, oxidative stress may demonstrate how resveratrol may be useful in the prevention and treatment of metabolic syndrome and related disorders due to its anti-inflammatory, antiplatelet and antioxidant properties. Resveratrol can be used either early as a reprogramming agent or later as a part of the treatment of metabolic syndrome. A few of the main molecular mechanisms underlying the beneficial effects of resveratrol on metabolic syndrome are given in the article.

Conclusion. Presented review of literature outlined the potential of resveratrol as supplementary or alternative medicine. Thus, resveratrol could be a useful regimen for the prevention and treatment of metabolic syndrome and its related conditions. The article considers some molecular level targets for resveratrol in terms of its effect on the metabolic syndrome, such as adenosine monophosphate-activated protein kinase, SIRT1 protein, the main switch of the cellular defense system (Nrf2), nuclear factor-kappa B, estrogen receptor and the like.

Keywords: resveratrol, phytoalexin, metabolic syndrome.

ORCID and contributionship:
Natalia A. Markhon : 0000-0001-7848-8796 [A,B,D]
Volodymyr M. Baibakov : 0000-0001-8632-103x [C,E,F]
Valentyn A. Kosse : 0000-0002-4620-7563 [B]
Ivan.V. Lyulko : 0000-0001-6719-5779 [A,B]
German I. Titov : 0000-0002-5460-0728 [A,E]
Zenaida K. Alekseenko : 0000-0001-5601-8232 [A]
Elvira G. Topka : 0000-0003-1177-3597 [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:
Natalia A. Markhon
Dnipro Medical Institute of Traditional and Non-Traditional Medicine,
Department of Fundamental Disciplines with a Course of Traditional
and Nontraditional Medicine
17, Sevastopolska St, Dnipro, Dnipropetrovsk Oblast 49000, Ukraine
tel: +380508587567, e-mail: markhon.natalya@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/jmbs06.05.414
УДК 613.95:614.7:546.48:612.014.46(048.8)
Островська С. С., М'ясоїд Ю. П., Ковтуненко Р. В., Мякушко В. А., Черненко Г. П., Письменецька І. Ю., Баклунов В. В.

ВПЛИВ КАДМІЮ НА ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ В ПРЕНАТАЛЬНИЙ ТА ПОСТНАТАЛЬНИЙ ПЕРІОДИ РОЗВИТКУ

Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини, Дніпро, Україна

Мета. Проаналізувати на основі літературних даних наслідки впливу кадмію (Cd) на розвиток дітей в ембріональному і ранньому постембріональному періодах, які залишаються ще не досить вивченими.

Результати. У дослідженнях показано, что плацента є важливою мішенню для токсичних ефектов Cd під час вагітності. Високий рівень Cd в плаценті і пуповинній крові може бути фактором ризику для подальшого погіршення стану у немовлят і впливати на ріст і розвиток дитини в подальшому. Рівень Cd в сироватці крові матері під час вагітності пов'язаний з ризиком передчасних пологів. Є свідчення зв'язку між впливом Cd і несприятливими наслідками пологів, а також порушення антропометричних показників, що відрізняються у дітей різної статі. Cd діє як імунотоксичний агент з самого раннього віку. Навіть дуже низькі рівні впливу Cd під час вагітності можуть привести до довгострокових згубних наслідків для імунної системи потомства і ці ефекти також залежать від статі. Розроблюються моделі для вивчення впливу Cd в ранньому віці на розвиток хвороб в більш пізньому віці. На мишачій моделі показано, що вплив токсиканту на організм призводить до збільшення маси серця при народженні і програмує ризик гіпертонії в дорослому віці. Хронічний пренатальний вплив Cd пов'язаний з пізнім розвитком IQ у дітей, і важливу роль при цьому відіграє надходження Cd в організм плода в процесі пасивного куріння. Рання смертність від різних захворювань корелювала з внутрішньоутробним або раннім постнатальним впливом металу.

Заключення. Показано вплив Cd на функції мітохондрій, клітинну активність і геномну нестабільність за допомогою складних і багатофакторних механізмів. Дослідження надають докази того, що Cd змінює епігенетичні сигнатури в ДНК плаценти і новонароджених, показані помітні статеві відмінності в змінах метилування ДНК, пов'язаних з Cd. Несприятливі наслідки пренатального впливу Cd для розвитку плода і подальшого здоров'я дітей виявили цілий ряд ще не вирішених проблем, стать при цьому необхідно розглядати як фактор ризику, оскільки цей токсикант викликає специфічні результати, які маскуються в змішаних по статі дослідженнях.

Ключові слова: кадмій, токсична дія, плацента, діти, пренатальний та постнатальний періоди розвитку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри фундаментальних дисциплін з курсом традиційної і нетрадиційної медицини «Розвиток та морфофункціональний стан сечостатевої системи експериментальних тварин і людини в нормі, онтогенезі, під впливом зовнішніх факторів. № держ. реєстрації. 0118U004201»

Вступ. Кадмій (Cd) - токсичний метал, який широко присутній в багатьох матрицях навколишнього середовища і викликає серйозні несприятливі ефекти в різних органах і тканинах [1]. Прогнози показують, що забруднення навколишнього середовища Cd і, отже, вплив на населення в цілому буде збільшуватися. Їжа (особливо рослинні продукти) є основним джерелом впливу цього елемента на людей і тварин. Більш того, важливим, а часто і основним джерелом інтоксикації Cd є звичне куріння тютюну [2]. У дорослих добре задокументований зв'язок між хронічною дією Cd і розвитком несприятливих наслідків для здоров'я, включаючи пошкодження кісток, печінки, нирок, легенів, яєчок, шлунка, рак простати, метаболічний синдром, а також порушення імунної та серцево-судинної систем. Токсичність, викликана Cd, включає надлишкове утворення активних форм кисню (АФК), що призводить до окисного стресу і пошкодження основних біомолекул. Показано вплив Cd на функції мітохондрій, клітинну активність і геномну нестабільність за допомогою складних і багатофакторних механізмів. Cd може порушувати апоптоз, механізм відновлення ДНК [3]. Однак наслідки низьких рівнів впливу Cd на дітей залишаються недостатньо вивченими [4], хоча Cd є документально підтвердженим токсикантом розвитку [5].

Мета дослідження. На основі аналізу літературних даних встановити вплив Cd на здоров'я дітей в пренатальному і постнатальному періодах.

Матеріал та методи. У представленому огляді літератури наведені результати бібліографічного пошуку з використанням електронного джерела даних PubMed англійською мовою за 2021 рік включно. Огляд містить дані про несприятливі

наслідки для здоров'я, пов'язаних з впливом Cd в пренатальному і ранньому періоді життя, а також розвиток захворювань в більш пізньому віці.

Результати дослідження. Відомо, що поглинання металів у новонароджених інтенсивніше, ніж у дорослих. Відсутність зрілої системи захисту знижує здатність організму виводити токсичні сполуки з організму [6]. Внутрішньоутробний період і раннє післяпологове життя є дуже критичними і вирішальними періодами для токсичного агента, оскільки організм в цей час є дуже вразливим, і тому оцінювати згубні наслідки внутрішньоутробного впливу Cd на немовлят і дітей раннього віку надзвичайно важливо [7].

Накопичення Cd в плаценті було доведено експериментальними і епідеміологічними дослідженнями [8]. Вплив важких металів, таких як Cd, може чинити негативний вплив на масу тіла дитини при народженні і, серед інших вирішень розвитку, плацентарна дисфункція відіграє важливу роль в цих ефектах. Показано, що диференційна експресія в плаценті довгих некодуючих РНК (днРНК) пов'язана з рівнями Cd в плаценті і впливає на зростання плоду і що порушена плацентарна експресія днРНК може бути частиною механізмів репродуктивної токсичності Cd. Крім того, плацента забезпечує частковий бар'єр проти передачі Cd від матері до плоду, приводячи до накопичення Cd в плаценті протягом всієї вагітності, що, ймовірно, відбувається не без наслідків для плода [9]. Моделі на тваринах і дослідження in vitro показали, що вплив Cd на матір під час вагітності може порушувати перенесення поживних речовин від матері до плоду, збільшувати окисний стрес в тканинах плаценти та змінювати проліферацію і апоптоз трофобластів. Таким чином, плацента є важливою тканиною=мішенню для токсичних ефектів Cd [10]. Вплив Cd на матір під час вагітності пов'язаний з варіаціями метилування ДНК (ДНКМ), епігенетичного механізму, який регулює потенціал експресії генів [11]. Вивчали Cd-асоційоване ДНКМ в плаценті, ідентифікуючи безліч диференційно метильованих локусів поблизу або всередині генів, що беруть участь в ушкодженні клітин, ангіогенезі, диференціювання клітин і розвитку органів; ці асоціації розрізнялися залежно від статі плода. Показано, що Cd був пов'язаний з диференціальною плацентарною ДНК по безлічі локусів, які беруть участь в процесах клітинного росту, метаболізмі та запальної передачі сигналів. Спостерігали відповідні асоціації експресії ДНКМ в багатьох генах, що знаходяться в безпосередній близькості до цих локусів. Експресія генів, що беруть участь у запальній та імунній передачі сигналів (RORA, ACOT7 і TNFAIP2), також була пов'язана з розміром тіла при народженні. Цитоване дослідження надає підтверджуючи докази того, що порушення плацентарної епігенетичної регуляції клітинного росту, імунної / запальної передачі сигналів може грати роль в репродуктивній токсичності, пов'язаної з Cd, при вагітності (12].

Ефекти накопичення Cd в плаценті включають зниження матково-плацентарного кровотоку, зміну цілісності клітин трофобласту і міграції клітин, зниження синтезу і метаболізму плацентарних гормонів [13]. Крім того, Cd може перешкоджати переносу через плаценту ключових поживних мікроелементів до ембріону / плоду, таких як кальцій і цинк. Накопичення Cd в плаценті індукує синтез металотіонеїну (МТ) і подальше утворення комплексів Cd-МТ, щоб уникнути передачі Cd плоду. Наприклад, переносник двовалентного металу (DMT1) у великій кількості експресується в плаценті протягом всієї вагітності. Основна функція DMT1 - поглинання і перенесення заліза; проте DMT1 також легко полегшує клітинне поглинання інших двовалентних катіонів, таких як Cd. Оскільки очевидно, що накопичення Cd в плаценті може порушити зростання і розвиток плода, взаємозв'язок між впливом Cd в пренатальному періоді і наслідками пологів викликає підвищений інтерес. З'являється все більше свідчень зв'язку між впливом Cd і несприятливими наслідками пологів, включаючи порушення антропометричних показників плода. Так, вплив Cd на матір в більш ранні терміни вагітності було обернено пропорційно пов'язане з масою тіла при народженні і індексом ваги, що вказує на уповільнений характер росту плода [14]. Cd в пуповинній крові був пов'язаний з підвищеним ризиком низької маси тіла при народженні, згубним впливом на окружність голови новонароджених, а також на розмір плода [15]. Аномалія товщини плаценти безпосередньо пов'язана з затримкою внутрішньоутробного розвитку плода [16]. Високий рівень Cd в плаценті і пуповинній крові може бути фактором ризику подальшого погіршення стану у немовлят, і впливати на ріст дитини в подальшому [17].

Cd може сприяти передчасним пологам. Було обстежено 3254 пари мати-потомство. Концентрація Cd в сироватці крові матері була класифікована як низька (LCd, <0,65 мкг / л), середня (MCd, 0,65-0,94 мкг / л) і висока (HCd, ≥0,95 мкг / л). Результати показали, що частота передчасних пологів серед LCd, M-Cd і HCd склала 3,5%, 3,8% і 9,4% відповідно. Суб'єкти з HCd мали значно вищий ризик передчасних пологів (p <0,001), ніж пацієнти з LCd. Наведені результати дозволяють припустити, що рівень Cd в сироватці крові матері під час вагітності позитивно пов'язаний з ризиком передчасних пологів [18].

Оскільки Cd проникає через плацентарний бар'єр, його вплив може відбуватися з самого

початку життя і становити небезпеку, особливо для мозку, що розвивається, хоча проходження Cd через плаценту обмежена, тобто частковий бар'єр для цього металу існує. Досить імовірно, що МТ відповідає за зберігання металів в плаценті. Однак не ясно, які білки беруть участь в поглинанні і відтоку Cd через плаценту і де транспортери розташовані на плацентарному бар'єрі. Поки що відомі лише деякі аспекти токсикокінетики плацентарного Cd. Метало-специфічне перенесення через плаценту і порушення функції плаценти можуть пояснити взаємозв'язок між пренатальним впливом Cd і несприятливим впливом на внутрішньоутробний ріст і розвиток [19].

Вивчали Cd-асоційовані варіації метилування плацентарної ДНК і їх асоціацію з експресією генів. Проведено диференціальне метилювання ДНК, пов'язане з Cd, по всьому плацентарному геному. Ідентифіковані 17 Cd-асоційованих метилованих сайтів. Рівні метилування плацентарної ДНК в 9 з 17 локусів були пов'язані з підвищеною експресією 6 генів: TNFAIP2, EXOC3L4, GAS7, SREBF1, ACOT7 і RORA. Більш висока плацентарна експресія генів TNFAIP2 і ACOT7 і більш низька експресія RORA були пов'язані з нижчими показниками ваги при народженні ($p < 0,05$) .Зроблений висновок про те, що Cd-асоційовані рівні метилування плацентарної ДНК і відповідна їм експресія генів спостерігалися в локусах, які беруть участь у запальній передачі сигналів і зростанні клітин. Рівні експресії генів, що беруть участь у запальній передачі сигналів (TNFAIP2, ACOT7 і RORA), також були пов'язані з масою тіла при народженні, що передбачає роль запальних процесів у репродуктивній токсичності, пов'язаної з Cd. Плацента вимагає подальшої уваги в дослідженнях на людях по пренатальній дії Cd, з огляду на його численні біологічні ефекти під час внутрішньоутробного розвитку [20].

Аналізували зв'язок між рівнями Cd в материнській крові в різний час відбору проб і залежним від статі, розміром новонародженого, вагою, довжиною тіла, окружністю грудей і голови в додаток до малого гестанційного віку (МГВ). Показано, у плода жіночої статі маса тіла при народженні мала тенденцію до зниження, окружність грудей мала тенденцію до зменшення, при цьому ризик МГВ також був вище і всі ці показники відповідали збільшенню рівня Cd в крові матері [21]. Популяційні дослідження дітей і матерів також повідомили про кореляцію між внутрішньоутробним впливом Cd, метилюванням ДНК в пуповиннвй крові і масою тіла при народженні [22].

Хронічний вплив Cd низького рівня може також відбуватися через грудне молоко і продукти пригодовування немовлят на основі злаків, морепродуктів і овочів в сім'ях з низьким рівнем доходу [23]. Було відмічено, що концентрація Cd в сечі немовляти корелює з такими в материнському грудному молоці, слині і сечі [24]. Останнім часом все більшу увагу привертає імунотоксичність Cd, який накопичується в імунних клітинах, модулює функцію імунної системи, запускає імунологічні реакції і призводить до різних проблем зі здоров'ям. Cd діє як імунотоксичний агент, регулюючи активність і апоптоз імунних клітин, змінюючи секрецію імунних цитокінів, частоту субпопуляцій Т-лімфоцитів і вироблення селективних антитіл в імунних клітинах [25]. Імунна модуляція Cd може викликати серйозні несприятливі наслідки для здоров'я людини. Різні дослідження підкреслюють здатність Cd брати участь в модуляції вроджених, адаптивних і імунних відповідей слизових оболонок щодо вивільнення хемокінів, експресії генів і сприйнятливості до мікробних інфекцій [26]. Є дані, які вказують на те, що внутрішньоутробний вплив Cd може впливати на імунну систему з самого раннього віку, і це виражається, наприклад, в більш високому ризику появи атопічного дерматиту у 6-місячних немовлят [27].

У мишей, які зазнали пренатального впливу екологічно значущих доз Cd, спостерігалися постнатальні зміни в розвитку і функціонуванні імунних клітин. Вивчали пренатальний вплив Cd на імунну систему потомства. Вагітних мишей C57Bl / 6 піддавали впливу екологічно значимої дози Cd, а вплив на імунну систему потомства оцінювали в двох тимчасових точках після народження (у віці 2 і 7 тижнів). Фенотипи тимоцитів і спленоцитів аналізували за допомогою проточної цитометрії. Пренатально Cd не впливав на популяції тимоцитів ембріону віком 2 і 7 тижнів. В селезінці єдиним значним впливом на фенотип було зменшення кількості макрофагів у потомства чоловічої статі в обидва моменти часу. Аналіз продукції цитокінів, стимульований у спленоцитах, показав, що пренатальний вплив Cd знижував продукцію IL-2 і IL-4 клітинами потомства жіночої статі у віці 2 тижнів. У віці 7 тижнів продукція IL-2 в спленоцитах знижувалася у підданих впливу Cd самців, в той час як продукція IFN-γ знижувалася у нащадків, які зазнали впливу Cd і у самців, і у самиць. Процентний вміст клітин CD4 (+) FoxP3 (+) CD25 (+) (nTreg) збільшувався в селезінці і тимусі у всіх нащадків, які зазнали впливу Cd, за винятком жіночої селезінки, де спостерігалося зниження. CD8 (+) CD223 (+). Вміст Т-клітин був помітно зменшений в селезінці у всіх нащадків віком 7 тижнів. Ці результати показують, що навіть дуже низькі рівні впливу Cd під час вагітності можуть привести до довгострокових згубних наслідків для імунної системи потомства і ці ефекти в деякій мірі залежать від статі [28].

В даний час зв'язок між впливом Cd в ранньому віці і підвищеним ризиком захворювань дорослих

активно вивчається. Розроблюються моделі для вивчення впливу Cd в ранньому віці на розвиток хвороб в більш пізньому віці. Так, на мишачої моделі досліджували вплив материнського Cd на серцево-судинні захворювання (ССЗ) у потомства при народженні і у віці старше 6 місяців. Автори зосередилися на тканинах новонароджених, щоб виявити можливі молекулярні зміни, індуковані Cd в ранньому віці через РНК-секвенування (RNA-seq), що може бути досить для програмування гіпертонії в дорослому віці. Дослідження проводилося тільки на серцях новонароджених жіночої статі, оскільки у них спостерігалися ознаки гіпертонії, а у новонароджених чоловічої статі - ні. У зв'язку з впливом Cd на матір, RNA-seq ідентифікувало диференційно експресуючи гени, збагачені функціями при ССЗ, гіпертонії, збільшеному серці і гипоксичному стресі. В цілому, результати цього дослідження показали, що вплив Cd на матір викликає зміни під час критичних періодів розвитку (порушений гомеостаз мікроелементів і експресію генів), що збільшує ризик гіпертонії в дорослому віці. Автори роблять висновок про те, що вплив Cd на організм мишей призводить до збільшення маси серця при народженні і програмує ризик гіпертонії в дорослому віці [29].

Хронічний пренатальний вплив Cd, що впливає на антропометричний розвиток і зростання плоду, був пов'язаний також з більш пізнім розвитком IQ (коефіцієнтом інтелекту) у дітей [30]. Крім того, пренатальний вплив активного і пасивного куріння має підвищений ризик затримки когнітивного розвитку у немовлят у віці 6 місяців, може також змінювати гемодинамічну відповідь і трансплацентарне перенесення кисню і поживних речовин, що погіршує ріст плода і наслідки пологів. Пренатальний вплив пасивного куріння впливає також на обробку мови і інтелектуальну функцію у новонароджених [31], при цьому пренатальний вплив Cd впливає на IQ працездатності і вербальний IQ у дітей у віці 5 років [32]. Вивчали взаємозв'язок між пренатальним впливом Cd з синдромом дефіциту уваги і гіперактивності (СДУГ) у дітей віком 6 років. 479 пар мати-дитина були обстежені в період з 2008 по 2011 роки. Концентрація Cd цільної крові була проаналізована за допомогою атомно-абсорбційної спектрофотометрії. Батьки були опитані про наявність СДУГ у їхніх дітей у віці 6 років. Отримані результати показали, що 2-кратне збільшення пренатального рівня Cd було вірогідно пов'язане в 22,3% випадків зі збільшенням СДУГ у дівчаток, але не у хлопчиків. Таким чином, результати дослідження виявили значний зв'язок між пренатальним впливом Cd і показниками СДУГ у 6-річних дівчаток [33]. Смертність від різних захворювань, включаючи рак, ССЗ, респіраторні, ниркові і неврологічні проблеми, корелювала з внутрішньоутробним або раннім впливом Cd, що було виявлено в епідеміологічних дослідженнях.

Експерименти на тваринах з переконливими доказами різних захворювань в основному підтверджують дослідження на людях. Запропоновано безліч механізмів, за допомогою яких Cd може впливати на здоров'я і розвиток людини. Необхідні додаткові дослідження, щоб встановити механізм токсичності, викликаної Cd, при застосуванні екологічно значущих доз в дитинстві і в більш старшому віці [5]. Показано, що діти, які живуть в районі, забрудненому Cd навіть при низьких рівнях впливу, були пов'язані з посиленим окиснювальним стресом з пошкодженням ДНК і модифікацією білка в ранньому віці і з більш високим ризиком розвитку ССЗ, остеопорозу і деяких типів раку. Це деякі можливі механізми для моніторингу зв'язку між впливом Cd внутрішньоутробно або в ранньому віці і сприйнятливістю до хронічних захворювань в зрілому віці [34]. Дієтичні фактори, такі як надмірне споживання жирів, сприяють формуванню метаболічних патологій у дорослих, включаючи діабет 2 типу, неалкогольну жирову хворобу печінки і ССЗ, при цьому важливо відзначити, що вплив, що відбувається в ранньому віці (в утробі матері і в ранньому дитинстві), може давати ризик ожиріння і метаболічного синдрому протягом усього життя [35]. Розглядалася роль впливу Cd в пренатальному періоді і в ранньому віці як потенційного «другого удару», що впливає на сприйнятливість до хронічних метаболічних захворювань в зрілому віці, пов'язаними з надмірним споживанням жирів. Використовували мишачу модель впливу екологічно значущих доз Cd внутрішньоутробно в поєднанні з дієтою з високим вмістом жирів (ВВЖ) після народження, при цьому досліджували комбіновані ефекти на ремоделювання серця мишей обох статей. Отримані дані свідчили про те, що Cd взаємодіє з ВВЖ, змінюючи гомеостаз основних металів в печінці та нирках. Це явище, яке може робити внесок в основний механізм, відповідальний за розвиток пов'язаних з ожирінням патологій у багатьох органах [36]. Пренатальний вплив Cd був негативно пов'язаний з показниками абдомінального і периферичного ожиріння у дівчаток, але не у хлопчиків. Ці результати підкреслюють вплив статі при внутрішньоутробному впливі Cd на ожиріння в підлітковому віці [37]. Cd класифікований як потенційний нейротоксикант розвитку через його здатність долати не тільки плацентарний, але й гематоенцефалічний бар'єр, тому Cd досягає мозку на ранніх стадіях розвитку плода [38], безпосередньо впливає на розвиток центральної нервової системи (ЦНС) і пов'язаний з поведінковою і когнітивною дисфункцією, включаючи погану навчальну пам'ять у дітей в ранньому віці [39]. Результати повномасштабного IQ, вербального розуміння і

перцептивного мислення показують негативний зв'язок з впливом Cd у хлопчиків [40]. У багатьох дослідженнях «випадок-контроль» була виявлена розумова відсталість і труднощі з навчанням або дислексія у дітей, які зазнали впливу високих концентрацій Cd. Між рівнями Cd в сечі матері на ранніх термінах вагітності і вербальними або повномасштабними показниками IQ в обох статей спостерігався зворотній статистично значущий взаємозв'язок. Ці асоціації сильніше виражені у дівчаток, ніж у хлопчиків. [41]. Проводяться дослідження, в яких підкреслюються статевозалежні ефекти пренатального впливу Cd. Так, виявлено негативний зв'язок між більш низькою масою тіла у новонароджених жіночої статі і рівнями Cd в крові матері (середнє значення: 0,25 мкг / л), вдвічі меншими, ніж в раніше опублікованих дослідженнях, в яких корелює Cd з несприятливими для статі факторами [42]. Все більше даних вказує на зворотний зв'язок між впливом Cd і розміром плода при народженні, потенційно найбільшого серед новонароджених жіночої статі. У ряді епідеміологічних досліджень спостерігалися когорти дітей, які зазнали впливу Cd внутрішньоутробно, після народження, і до настання статевої зрілості (до 10 років). Несприятливий вплив Cd на зріст і вагу плоду зберігався принаймні, до 5-річного віку і було більш очевидним серед дітей жіночої статі.

Як свідчать викладені вище факти, пренатальний вплив Cd є фактором порушення розвитку дитини, проте, наслідки для довгострокового здоров'я залишаються ще не досить вивченими. Що лежить в основі біологічних механізмів токсичності Cd залишаються частково невирішеними. Епігенетичні порушення через ранній вплив Cd привертають увагу як найбільш реальний спосіб дії токсиканту, оскільки епігенетичні сигнатури реагують на стимули навколишнього середовища і плід зазнає радикальної епігеномної перебудови під час ембріогенезу. Епігенетика передбачає хімічні модифікації ДНК і гістонів, які змінюють хроматин без зміни послідовності нуклеотидів ДНК. Дослідження надають докази того, що Cd змінює епігенетичні сигнатури в ДНК плаценти і новонароджених, показані помітні статеві відмінності в змінах метилування ДНК. Зв'язок між раннім впливом Cd і метилуванням ДНК може відображати інтерференцію з метилтрансферазою ДНК de novo. Недавні дослідження показують, що Cd викликає різні епігенетичні зміни в клітинах ссавців як in vivo, так і in vitro, викликаючи ризик розвитку різних типів раку. Можливий молекулярний аспект пренатального дії Cd пов'язаний з втручанням в епігенетичні механізм.

Таким чином, несприятливі наслідки пренатального впливу Cd для розвитку плода і подальшого здоров'я дітей в зрілому віці виявили цілий ряд ще не вирішених проблем [29]. Так, очевидно, що плацента діє як значний бар'єр для Cd під час внутрішньоутробного розвитку, однак, існує цілий ряд ефектів, пов'язаних з несприятливими наслідками пологів, вплив яких на розвиток захворювань в більш пізньому віці вивчено недостатньо і багато в чому залишається не ясним, при цьому епідеміологічні дослідження практично відсутні. Нещодавно відкрита здатність Cd змінювати патерни метилювання ДНК і порушувати гомеостаз основних металів в плаценті і тканинах плода. Це надало нову можливість дослідження ефектів впливу Cd під час внутрішньоутробного розвитку і пов'язану з цим підвищену сприйнятливість до захворювань у дорослому віці. Експериментальні моделі тільки почали усувати цей великий пробіл у знаннях і надавати нове розуміння механізму, за допомогою якого пренатальний вплив Cd може збільшувати ризик несприятливих ускладнень для здоров'я в більш пізньому віці, стать при цьому необхідно розглядати як фактор ризику, оскільки Cd викликає специфічні для статі результати, які маскуються в змішаних по статі дослідженнях. Крім того, залишається незрозумілим, чи може підвищений ризик розвитку захворювання, яке спостерігається у потомства першого покоління, шо пренатально піддавалося впливу низьких доз Cd, передаватися з покоління в покоління. Для вирішення цього важливого питання необхідно провести системні дослідження епігенетичних модифікацій при зміні поколінь. Слід також розглянути питання про те, як внутрішньоутробний вплив Cd в поєднанні з іншими металами впливає на виникнення і прогресування захворювання, оскільки Cd міститься в навколишньому середовищі в поєднанні з багатьма іншими металами, такими як цинк, свинець, мідь.

Заключення. Плацента є важливою тканиною-мішенню для токсичних ефектів Cd на плід. Рівень Cd в сироватці крові матері під час вагітності пов'язаний з ризиком передчасних пологів та змінами антропометричних даних немовлят. Хронічні низькі рівні Cd можуть приводити до довгострокових згубних наслідків для імунної, нервової та інших систем органів потомства. Cd має вплив на функції мітохондрій, клітинну активність і геномну нестабільність за допомогою складних і багатофакторних механізмів. По багатьом параметрам дії Cd на дитячий організм є відмінності за статевою ознакою.

Перспективи подальших досліджень. Багатопланове вивчення зв'язку між впливом Cd в ранньому віці і підвищеним ризиком захворювань дорослих. Більш детального дослідження потребують статевозалежні ефекти пренатального впливу Cd на потомство разом з іншими хімічними елементами. Плацента вимагає подальшої уваги в дослідженнях на людях по пренатальній дії Cd, з огляду на його численні біологічні ефекти під час внутрішньоутробного розвитку.

References

1. Zhou B, Gentry A, Xu Q, Young JL, Yan X, Pagidas K, et al. Effects of cadmium and high-fat diet on essential metal concentration in the mouse testis. *Toxicol Rep*. 2021;20(8):718-723. PMID: 33889501. PMCID: PMC8047427. doi: 10.1016/j.toxrep.2021.03.016
2. Filippini T, Upson K, Adani G, Malagoli C, Baraldi C, Michalke B, et al. Comparison of Methodologies to Estimate Dietary Cadmium Intake in an Italian Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7):2264. PMID: 32230925. PMCID: PMC7177715. doi: 10.3390/ijerph17072264
3. Park JH, Lee BM, Kim HS. Potential protective roles of curcumin against cadmium-induced toxicity and oxidative stress. *J Toxicol EnvironHealth*. 2021;24(3):95-118. PMID: 33357071. doi: 10.1080/10937404.2020.1860842
4. Young J, Cai L. Implications for Prenatal Cadmium Exposure and Adverse Health Outcomes in Adulthood. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2020;15;403:115161. PMID: 32721433. PMCID: PMC7453094. doi: 10.1016/j.taap.2020.115161
5. Chandravanshi L, Shiv K, Kumar S. Environ Anal Health Developmental toxicity of cadmium in infants and children: a review. *Environ Analysis Health Toxicol.* 2021;36(1):e2021003-0. PMID: 33730790. PMCID: PMC8207007. doi: 10.5620/eaht.2021003
6. Chao HH, Guo CH, Huang CB, Chen PC, Li C, Hsiung D.Y, et al. Arsenic, cadmium, lead, and aluminium concentrations in human milk at early stages of lactation. *Pediatr Neonatol*. 2014;55(2):127-134. PMID: 24231114. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.08.005
7. Hawkesworth S, Wagatsuma Y, Kippler M, Fulford A.J, Arifeen S.E. Persson LA, et al. Early exposure to toxic metals has a limited effect on blood pressure or kidney function in later childhood, rural Bangladesh. *Int J Epidemiol.* 2013;42(1):176-185. PMID: 23243118. PMCID: PMC3600625. doi: 10.1093/ije/dys215
8. Xiong YW, Zhu HL, Nan Y, Cao XL, Shi XT, Yi SJ, et al. Maternal cadmium exposure during late pregnancy causes fetal growth restriction via inhibiting placental progesterone synthesis. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2020;187:109879. PMID: 31677567. doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.109879
9. Hussey MR, Burt A, Deyssenroth MA, Jackson BP, Hao K, Peng S, et al. Placental lncRNA expression associated with placental cadmium concentrations and birth weight. *Environ Epigenet*. 2020;6(1):dvaa003. PMID: 32411397. PMCID: PMC7211362. doi: 10.1093/eep/dvaa003
10. Erboga M, Kanter M. Effect of cadmium on trophoblast cell proliferation and apoptosis in different gestation periods of rat placenta. *Biol Trace Element Res.* 2016;169(2):285-293. PMID: 26170172. doi: 10.1007/s12011-015-0439-8
11. Vilahur N, Vahter M, Broberg K. The Epigenetic Effects of Prenatal Cadmium Exposure. *Curr Environ Health Rep*. 2015;2(2):195-203. PMID: 25960943. PMCID: PMC4417128. doi: 10.1007/s40572-015-0049-9
12. Mohanty AF, Farin FM, Bammler TK, MacDonald JW, Afsharinejad Z, Burbacher TM, et al. Infant sex-specific placental cadmium and DNA methylation associations. *Environ Res*. 2015;138:74-81. PMID: 25701811. PMCID: PMC4385453. doi: 10.1016/j.envres.2015.02.004
13. Alvarez M.M, Chakraborty C, Cadmium inhibits motility factor-dependent migration of human trophoblast cells. *Toxicol in Vitro.* 2011:25(8);1926-1933. PMID: 21745561. doi: 10.1016/j.tiv.2011.06.016
14. Cheng L, Zhang N, Zheng T, Hu J, Zhou A, Bassig BA, et al. Critical Windows of Prenatal Exposure to Cadmium and Size at Birth. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(1):58. PMID: 28075368. PMCID: PMC5295309. doi: 10.3390/ijerph14010058
15. Al-Saleh I, Shinwari N, Mashhour A, Rabah A. Birth outcome measures and maternal exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) in Saudi Arabian population. Int. *J Hyg Environ Health*. 2014;217(2-3):205-218. PMID: 23735463. doi: 10.1016/j.ijheh.2013.04.009
16. Lin CM, Doyle P, Wang D, Hwang YH, Chen PC. Does prenatal cadmium exposure affect fetal and child growth? Occupational and Environmental Medicine. 2011;68(9):641-646. PMID: 21186202. doi: 10.1136/oem.2010.059758
17. Chatzi L, Ierodiakonou D, Margetaki K, Vafeiadi M, Chalkiadaki G, Roumeliotaki T, et al. Prenatal Exposure to Cadmium and Child Growth, Obesity and Cardiometabolic Traits. *Am J Epidemiol*. 2018;188(1):141-150. PMID: 30252047. PMCID: PMC8045476. doi: 10.1093/aje/kwy216
18. Wang H, Liu L, Hu YF, Hao JH, Chen YH, Su PY, et al. Association of maternal serum cadmium level during pregnancy with risk of preterm birth in a Chinese population. *Environ Pollution*. 2016;216:851-857. PMID: 27381872. doi: 10.1016/j.envpol.2016.06.058
19. Gundacker C, Hengstschläger M. The role of the placenta in fetal exposure to heavy metals. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2012;162(9-10):201-206. PMID: 22717874. doi: 10.1007/s10354-012-0074-3
20. Everson TM, Punshon T, Jackson BP, Hao K, Lambertini L, Chen J, et al. Cadmium-Associated Differential Methylation throughout the Placental Genome: Epigenome-Wide Association Study of Two U.S. Birth Cohorts. *Environ Health Perspect*. 2018;126(1):017010. PMID: 29373860. PMCID: PMC6014712. doi: 10.1289/EHP2192

21. Inadera HA, Takamori A, Matsumura K, Tsuchida A, Cui ZG, Hamazaki K, et al Hamazaki Association of blood cadmium levels in pregnant women with infant birth size and small for gestational age infants: *Environ Res.* 2020;191:110007. PMID: 32768474. doi: 10.1016/j.envres.2020.110007
22. Mohanty AF, Farin FM, Bammler TK, MacDonald JW, Afsharinejad Z, Burbacher TM, et al. Infant sex-specific placental cadmium and DNA methylation associations. *Environ Res*. 2015;138:74-81. PMID: 25701811. PMCID: PMC4385453. doi: 10.1016/j.envres.2015.02.004
23. Næss S, Aakre I, Lundebye A.KOrnsrud R, Kjellevold M, Markhus M.W, et al. Mercury, lead, arsenic, and cadmium in Norwegian seafood products and consumer exposure. *Food Addit Contam Part B Surveill*. 2020;13(2):99-106. PMID: 32207381. doi: 10.1080/19393210.2020.1735533
24. Wang F, Fan F, Wang L, Ye W, Zhang Q, Xie S. Maternal Cadmium Levels During Pregnancy and the Relationship with Preeclampsia and Fetal Biometric Parameters. *Biol Trace Element Res*. 2018;186(2):322-329. PMID: 29651732. doi: 10.1007/s12011-018-1312-3
25. Wang Z, Ying S, Yao W, Ba Q, Wang H.. Effects of Cadmium Exposure on the Immune System and Immunoregulation. Front Immunol. 2021;12:695484. PMID: 34354707. PMCID: PMC8330548. doi: 10.3389/fimmu.2021.695484
26. Hossein-Khannazer N, Azizi G, Eslami S, Hussaini A. M, Fayyaz F, Hosseinzadeh R, et al. The effects of cadmium exposure in the induction of inflammation. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2020;42(1):1-8. PMID: 31793820. doi: 10.1080/08923973.2019.1697284
27. Lee S, Park S.K, Park H, Lee W, Kwon JH, Hong YC, et al. Prenatal heavy metal exposures and atopic dermatitis with gender difference in 6-month-old infants using multipollutant analysis. *Environ Res*. 2021;195:110865. PMID: 33600821. doi: 10.1016/j.envres.2021.110865
28. Hanson M. L, Holásková I, Elliott M, Brundage K. M. Schafer R. Prenatal cadmium exposure alters postnatal immune cell development and function. *Toxicol Applied Pharmacol*. 2012;261(2):196-203. PMID: 22521604. PMCID: PMC3358511. doi: 10.1016/j.taap.2012.04.002
29. Hudson KM, Belcher SM, Cowley M. Maternal cadmium exposure in the mouse leads to increased heart weight at birth and programs susceptibility to hypertension in adulthood. *Sci Rep.* 2019;9(1):3553. PMID: 31537853. PMCID: PMC6753073. doi: 10.1038/s41598-019-49807-5
30. Jeong KS, Park H, Ha E, Hong YC, Ha M, Park H, et al. Performance IQ in children is associated with blood cadmium concentration in early pregnancy. *J Trace Elements Med Biol*. 2015;30:107-111. PMID: 25511909. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.11.007
31. Lee BE, Hong YC. Park H, Ha M, Kim JH, Chang N, et al. Secondhand smoke exposure during pregn ancy and infantile neurodevelopment. *Environ Res.* 2011;111(4);539-544. PMID: 21397902. doi: 10.1016/j.envres.2011.02.014
32. Jeong KS, Park H, Ha E, Shin J, Hong YC, et al. High maternal blood mercury level is associated with low verbal IQ in children. *J Korean Med Sci*. 2017;32(7):1097-1104. PMID: 28581265. PMCID: PMC5461312. doi: 10.3346/jkms.2017.32.7.1097
33. Kim W, Jang Y, Lim YH, Kim BN, Shin CH, Lee YA, et al. The Effect of Prenatal Cadmium Exposure on Attention-deficit/Hyperactivity Disorder in 6-Year-old Children in Korea. *Med Public Health*. 2020;53(1):29-36. PMID: 32023672. PMCID: PMC7002990. doi: 10.3961/jpmph.19.175
34. Baek K, Chung I. Cadmium Exposure Is Associated with Monocyte Count and Monocyte to HDL Ratio, a Marker of Inflammation and Future Cardiovascular Disease in the Male Population. *J Korean Med Sci*. 2017;32(9):1415-1422. PMID: 28776335. PMCID: PMC5546959. doi: 10.3346/jkms.2017.32.9.1415
35. De Long NE, Holloway AC. Early-life chemical exposures and risk of metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr Obes*. 2017.10, 101-109. PMID: 28367067. PMCID: PMC5370400. doi: 10.2147/DMSO.S95296
36. Liang Y, Young J.L, Kong M, Tong Y, Qian Y, Freedman JH, et al. Gender Differences in Cardiac Remodeling Induced by a High-Fat Diet and Lifelong, Low-Dose Cadmium Exposure. *Chem Res Toxicol*. 2019;32(6):1070-1081. PMID: 30912652. PMCID: PMC7060501. doi: 10.1021/acs.chemrestox.8b00386
37. Moynihan M, Telléz-Rojo M M, Colacino J, Jones A, Song P, Cantoral A, et al.Prenatal Cadmium Exposure Is Negatively Associated With Adiposity in Girls Not Boys During Adolescence. *Front Public Health*. 2019;7:61. PMID: 31032242. PMCID: PMC6473031. doi: 10.3389/fpubh.2019.00061
38. Al Omairi NE, Radwan OK, Alzahrani YA, Kassab RB. Neuroprotective efficiency of Mangifera indica leaves extract on cadmium-induced cortical damage in rats. *Metabolic Brain Disease*. 2018;33(4):1121-1130. PMID: 29557530. doi: 10.1007/s11011-018-0222-6
39. Zhou T, Guo J, Zhang J, Xiao H, Qi X, Wu C, et al. Sex-Specific Differences in Cognitive Abilities Associated with Childhood Cadmium and Manganese Exposures in School-Age Children: a Prospective Cohort Study. *Biol Trace Element Res*. 2020;193(1):89-99. PMID: 30977088. doi: 10.1007/s12011-019-01703-9
40. Wang H, Dumont X, Haufroid V, Bernard A. The physiological determinants of low-level urine cadmium: an assessment in a cross-sectional study among schoolchildren. *Environ Health*. 2017;16(1):99. PMID: 28899425. PMCID: PMC5596934. doi: 10.1186/s12940-017-0306-5

41. Kippler M, Nermell B, Hamadani J, Tofail F, Moore S, Vahter M, et al. Burden of cadmium in early childhood: longitudinal assessment of urinary cadmium in rural Bangladesh. *Toxicol Letters*. 2010;198(1):20-25. PMID: 20466048. doi: 10.1016/j.toxlet.2010.04.029
42. Taylor CM, Golding J, Emond AM. Moderate prenatal cadmium exposure and adverse birth outcomes: A role for sex-specific differences? *Paediatr Perinatal Epidemiol.* 2016;30(6):603-611. PMID: 27778365. PMCID: PMC5111596. doi: 10.1111/ppe.12318

УДК 613.95:614.7:546.48:612.014.46(048.8)

ВЛИЯНИЕ КАДМИЯ НА ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ В ПРЕНАТАЛЬНЫЙ И ПОСТНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОДЫ РАЗВИТИЯ

Островская С. С., Мясоед Ю. П., Ковтуненко Р. В., Мякушко В. А., Черненко Г. П., Письменецкая И. Ю., Баклунов В. В.

Резюме. *Цель* – проанализировать на основе данных литературы последствия воздействия кадмия (Cd) на развитие детей в эмбриональном и раннем постэмбриональном периодах, которые остаются ещё не достаточно изученными.

Результаты. В исследованиях показано, що плацента является важной мишенью для токсических эффектов Cd во время беременности. Высокий уровень Cd в плаценте и пуповинной крови может быть фактором риска для последующего ухудшения состояния у младенцев, и влиять на рост ребенка в более позднем возрасте. Уровень Cd в сыворотке крови матери во время беременности связан с риском преждевременных родов. Есть свидетельства связи между воздействием Cd и неблагоприятными исходами родов, а также нарушения антропометрических показателей, которые отличаются у детей разного пола. Cd действует как иммунотоксический агент с самого раннего возраста. Даже очень низкие уровни воздействия Cd во время беременности могут привести к долгосрочным пагубным последствиям для иммунной системы потомства и эти эффекты также зависят от пола. Разрабатываются модели для изучения влияния воздействия Cd в раннем возрасте на развитие болезней в более позднем возрасте. На мышиной модели показано, что воздействие токсиканта на организм приводит к увеличению массы сердца при рождении и программирует риск гипертонии во взрослом возрасте. Хроническое пренатальное воздействие Cd связано с более поздним развитием IQ у детей, при этом Cd при пассивном курении создает повышенный риск задержки когнитивного развития у детей. Ранняя смертность от различных заболеваний коррелировала с внутриутробным или ранним постнатальним воздействием металла.

Заключение. Показано влияние Cd на функции митохондрий, клеточную активность и геномную нестабильность посредством сложных и многофакторных механизмов. Исследования показывают доказательства того, что Cd изменяет эпигенетические сигнатуры в ДНК плаценты и новорожденных. Выявлены заметные половые различия в изменениях метилирования ДНК, связанных с Cd. Неблагоприятные последствия пренатального воздействия Cd для развития плода и последующего здоровья детей выявили целый ряд ещё не решенных проблем, пол при этом необходимо рассматривать как фактор риска, поскольку этот токсикант вызывает специфические для пола результаты, которые маскируются в смешанных по полу исследованиях.

Ключевые слова: кадмий, токсическое действие, плацента, дети, пренатальный и постнатальный периоды развития.

UDC 613.95:614.7:546.48:612.014.46(048.8)

Effect of Cadmium on Children's Health in Prenatal and Postnatal Periods of Development

Ostrovska S. S., Myasoid Yu. P., Kovtunenko R. V., Myakushko V. A., Chernenko G. P., Pismenetska I. Y., Baklunov V. V.

Abstract. *The purpose of the study* was to analyze on the basis of foreign literature the effects of the toxic action of cadmium on the process of embryonic and postnatal development of the child, which remain insufficiently studied.

The consequences of cadmium effect on children remain insufficiently studied, although cadmium is a documented developmental toxicant. The studies show that the placenta is an important target tissue for cadmium toxic effects during pregnancy. The result of the accumulation of cadmium in the placenta is as follows: a decrease in the utero-placental circulation, changes in the integrity of cells of trophoblast and cell migration, a decrease in the synthesis and metabolism of placental hormones, disorder of the placental epigenetic regulation of cell growth, as well as immune and inflammatory signal transmission. The high level of cadmium in the placenta and umbilical cord blood can be a risk factor for deterioration of infants' state and impact on the development of a child in the future. So far, only some aspects of the toxicokinetics of the placental cadmium

and its adverse effect on intrauterine growth and development are known. The level of cadmium in the mother's serum during pregnancy is associated with the risk of premature birth. There are increasing evidence on connection between the effect of cadmium and unfavorable consequences of childbirth, as well as disorders of anthropometric indicators that differ in children of different gender. In the fetus of the female gender body weight at birth tends to decrease, the chest circumference had a tendency to decrease and these indicators corresponded to an increase in the level of cadmium in the mother's blood. Cadmium acts as an immunotoxic agent from the very early age, even very low levels of cadmium exposure during pregnancy can lead to long-term detrimental consequences for the immune system of offspring and these effects, as well as others depend on the gender. Models to study the effect of cadmium at an early age on the development of diseases in more mature age are developed. The models in mice show that the effect of cadmium on the body leads to an increase in heart mass at birth and programs hypertension development in females in adulthood. Poisoning, which occurs at an early age (in utero and in early childhood), may have a strong influence on the risk of obesity and metabolic syndrome throughout life. The chronic prenatal effect of cadmium is associated with the late development of IQ in children, while prenatal influence of passive smoking has an increased risk of delaying cognitive development of infants aged 6 months. Early mortality from various diseases, including cancer, cardiovascular, respiratory, renal and neurological problems, correlated with intrauterine or early post-natal impact of metal.

Conclusion. Cadmium is classified as a potential neurotoxicant, it reaches the brain in the early stages of the development of the fetus and is associated with behavioral and cognitive dysfunction, including bad learning memory in children of early and late childhood. The adverse consequences of the prenatal effect of cadmium for the development of the fetus and subsequent health of children have discovered a number of non-solved problems, the gender should be considered as a risk factor, since cadmium causes specific results that are veiled in mixed on gender investigations.

Keywords: cadmium, toxic action, placenta, children, prenatal and postnatal periods.

ORCID and contributionship:
Svitlana S. Ostrovska : 0000-0002-0373-3491 [B,C.D.F]
Yuriy P. Myasoid : 0000-0003-1044-4214 [A]
Raisa V. Kovtunenko : 0000-0002-8030-4316 [E]
Iryna Y. Pismenetska : 0000-0002-5223-0903 [C]
Volodymyr A. Myakushko : 0000-0002-3516-0106 [B]
Galina P. Chernenko : 0000-0002-0667-7376 [D]
Vitaly V. Baklunov : 0000-0002-2794-359X [A]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Svitlana S. Ostrovskaya
Dnipro medical institute of conventional and alternative medicine,
Department of Fundamental Disciplines with the Course of Traditional and Non-Traditional Medicine
17, Sevastopolska St., Dnipro 49005, Ukraine
eel: +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/jmbs06.05.423
УДК 612.13+612.213+612.223.11
Питель А. А., Коваленко С. О.

ВПЛИВ ПРОБ ІЗ ЗАТРИМКОЮ ДИХАННЯ НА $PetCO_2$ ТА ОКСИГЕНАЦІЮ АРТЕРІАЛЬНОЇ КРОВІ У ЧОЛОВІКІВ

Черкаський національний університет імені Богдана Хмельницького, Черкаси, Україна

Мета - проаналізувати динаміку змін рівня $PetCO_2$ та оксигенації артеріальної крові упродовж проб із затримкою дихання з та без попередньої гіпервентиляції у здорових молодих чоловіків.

Матеріал та методи. Проводили записи рівня CO_2 в боковому потоці на капнографі Datex Normocap (Datex, Finland). Реєстрували цей показник 5 хвилин у спокої лежачи, 5 хвилин після затримки дихання на напіввдиху, упродовж 5 хвилинного регламентованого дихання з частотою 30 циклів за хвилину, 5 хвилин після затримки дихання на напіввдиху. За капнограмою, рівнем атмосферного тиску та вологістю повітря оцінювали рівень CO_2 в кінці видиху ($PetCO_2$), частоту дихання (ЧД), співвідношення тривалості вдиху до тривалості видиху (R_{ie}). За методом сигмального відхилення виділяли три групи осіб за рівнем $PetCO_2$: I – $PetCO_2$<32,7 мм рт. ст. II – $PetCO_2$ – 32,7–36,2 мм рт. ст., III – $PetCO_2$>36,2 мм рт. ст.

Результати. Затримка дихання при проведенні проби після гіпервентиляції була значно більшою, ніж при першій спробі (62,99±3,31 с та 33,78±2,24 с, p<0,001). При проведенні візуального якісного та кількісного аналізу капнограм та графіків оксигенації артеріальної крові виявили суттєві між індивідуальними особливостями реакцій цих показників на проби. Тому порівнювали зміни $PetCO_2$ в залежності від його вихідного рівня. Після проби затримки дихання рівень $PetCO_2$ в середньому під час 5 хвилинного відновлення вірогідно знижувався у II та III групах у порівнянні з I. У продовж проби з гіпервентиляцією реєстрували закономірне суттєве зростання його рівня реактивності, найбільш виражене у III групі (-13,48 мм рт. ст., p<0,001). Після другої затримки дихання, відбувалось зменшення $PetCO_2$ у порівнянні з рівнем після першої затримки у всіх групах. Разом з цим рівень HbO_2 при пробах різнився тільки у II групі. Таким чином після проби з затримкою дихання в осіб із відносно малим $PetCO_2$ не відбувалось його зниження на відміну від осіб із відносно середнім та високим рівнем $PetCO_2$. Застосування гіпервентиляції перед затримкою дихання потенціює ці реакції та, через віддалений період відновлення, нівелює їх рівень у різних групах.

Висновки. Дослідження показало, що проби із затримкою дихання без та після гіпервентиляції суттєво впливають на рівень напруження CO_2 та оксигенації артеріальної крові, проба з затримкою дихання після гіпервентиляції потенціює зменшення $PetCO_2$ та HbO_2 в артеріальній крові за рахунок збільшення часу затримки дихання. Існують суттєві індивідуальні особливості в реактивності таких фізіологічних показників.

Ключові слова: карбон (IV) оксид, HbO_2, гіпервентиляція, затримка дихання, $PetCO_2$.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до зведених планів науково-дослідної роботи Черкаського національного університету імені Богдана Хмельницького, а також вона є фрагментом теми «Вплив гіпо- та гіперкапнії на функціональний стан серцево-судинної системи людини», № держ. реєстрації 0116U003829.

Вступ. Проби із затримкою дихання широко застосовуються у медицині та біології для визначення функціонального стану серцево-судинної та дихальної системи людини [1, 2, 3] і відображають стійкість та регуляторні перебудови в організмі при гіпоксії [4]. Затримка дихання також є елементом професійної та спортивної діяльності [5]. При затримках дихання під час занурення серцево-судинні перебудови сприяють зміщенню крові до серця та судин грудної клітки [6, 7].

З'ясовані основні закономірності таких впливів на газовий склад крові [8], артеріальний тиск та частоту серцевих скорочень [3, 9], гемодинаміку у малому колі кровообігу [10]. Разом з тим досліджень змін напруження CO_2 в альвеолярному повітрі при цьому та у період відновлення після проби недостатньо.

Останніми роками збільшилась цікавість до дослідження впливу затримки дихання на кровообіг після попередньої гіпервентиляції.

Відомо, що гіпервентиляція призводить до вимивання CO_2 з організму та зниження рівня $PetCO_2$ [3]. Втрата CO_2 при гіпервентиляції веде до зсуву кислотно-лужної рівноваги в бік газового алкалозу та викликає звуження коронарних і периферичних судин, судин мозку, кишечника, печінки, нирок і розширення судин скелетних м'язів. Відбувається перерозподіл регіонального кровообігу, в той час спостерігається зниження коронарного і мозково-

го кровотоку. Більшість досліджень розглядає, що більша частина пацієнтів з гострим інсультом є гіпокапнічними [11, 12]. Встановлено, що коронарний кровотік лінійно корелює з $PaCO_2$ у широкому діапазоні значень (10 – 90 мм рт. ст.). Разом з тим доведено, що CO_2 здійснює збуджуючий вплив на симпатичну систему як за відсутності ритмічної дихальної активності, так і незалежно від підпорогової тонічної інспіраторної активності у котів [10]. Було проведено дослідження на немовлятах з різним рівнем $PetCO_2$ (30 – 50 мм рт. ст.), які перенесли операцію міжшлуночкової перегородки, не мали суттєвої різниці гемодинамічних показників. Показано, що існують типологічні особливості за рівнем цього показника у стані спокою у здорових молодих чоловіків та його реактивності на гіпервентиляцію [10, 13].

За сучасними даними, основним рушієм оксигенації є саме кровотік, а не вміст кисню у крові. Так як складна взаємодія HbO_2 з киснем, CO_2 та оксидом азоту – це тригазовий дихальний цикл, який забезпечує достатню доставку кисню та поживних речовин для задоволення місцевих потреб у метаболізмі [14]. Зниження концентрації CO_2 у крові приводить до збільшення спорідненості кисню до HbO2, а отже до розвитку гіпоксії з її наслідками. Пороговою гіпоксією вважають, коли при вдиханні газової суміші, що містить 17-13% кисню, насичення крові киснем падає до 85% [11].

Втім досліджень індивідуальної динаміки HbO_2 та $PetCO_2$ в період відновлення після проби з затримкою дихання і тим більше такого впливу з попередньою гіпервентиляцією не проводили.

Однак досліджень впливу проб із затримкою дихання на $PetCO_2$ надзвичайно мало.

Тому метою нашого дослідження було встановити індивідуальні особливості функціонування стану в положенні лежачи під час регламентованого дихання з частотою 30 циклів за хвилину відразу після якого виконується затримка дихання у здорових молодих чоловіків.

Мета роботи - проаналізувати динаміку змін рівня $PetCO_2$ та оксигенації артеріальної крові упродовж проб із затримкою дихання з та без попередньої гіпервентиляції у здорових молодих чоловіків.

Матеріал та методи дослідження. 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 (1994 – 2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 року.

Вимірювання здійснені на 76 здорових молодих чоловіках віком 18 – 23 роки (в середньому 19,87±0,15 років) за умов наближених до стану основного обміну. Дослідження проведені в лабораторії фізіології, кровообігу та дихання Черкаського національного університету імені Богдана Хмельницького. Всі особи брали участь у дослідженні добровільно, за даними медичного обстеження були практично здоровими, не мали гострих та хронічних захворювань. Перед виконанням завдань вони інформувались відносно мети та задач вимірювань, послідовності і змісту тестових навантажень, дали письмовий дозвіл на проведення дослідження та наукове використання їх результатів. За добу до проведення обстежень досліджувані не вживали алкоголь, каву, стимулятори чи транквілізатори, не мали особливого емоційного та фізичного навантаження.

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.

Проводили записи капнограми дихання, 5 хвилин у спокої лежачи, після затримки дихання на напіввдиху, упродовж 5 хвилин регламентованого дихання з частотою 30 циклів за хвилину, 5 хвилин після затримки дихання на напіввдиху.

Капнограму реєстрували – у боковому потоці на капнографі Datex Normocap (Datex, Finland), рівень сатурації кисню в капілярній крові реєстрували пульсоксиметром Finger pulse oximeter.

За капнограмою, рівнем атмосферного тиску та вологістю повітря оцінювали рівень CO_2 в кінці видиху ($PetCO_2$), частоту дихання (ЧД), співвідношення тривалості вдиху до тривалості видиху (R_{ie}).

Реактивність фізіологічних показників оцінювали як різницю між їх рівнем при експериментальних впливах та у фоні. Статистичний аналіз у зв'язку з нормальністю розподілу вибірок здійснювали параметричними методами. Розраховували середні значення та їх помилки. Вірогідність відмінностей оцінювали за t-критерієм Student's для групових та парних порівнянь у програмі Statistica for Windows 5.0 [15].

Результати дослідження та їх обговорення. Проведення експериментальних впливів призводило до суттєвих зрушень $PetCO_2$ у вимірюваних осіб. На **рис. 1** представлений фрагмент оригінального запису напруження CO_2 у здорового молодого чоловіка віком 19 років. Так у спокої лежачи на видиху його рівень в середньому складав 31,2 мм рт. ст. та після проби затримки дихання майже

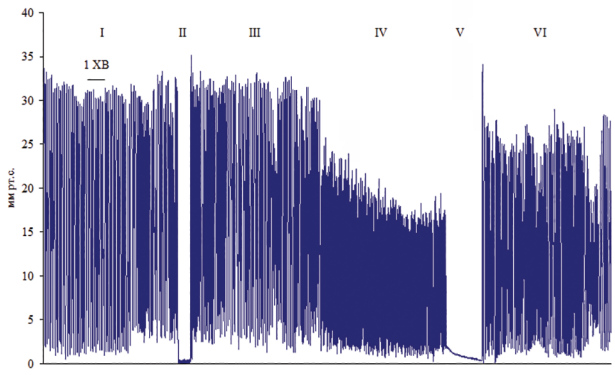


Рис. 1 – Фрагмент оригінального запису (№ 56) капнограми дихання під час спокою (I), затримки дихання (II), відновлення (III), проби з регламентованим диханням (частота дихання – 30 циклів за хвилину) (IV), затримки дихання (V) та відновного періоду (VI)

не змінювався. При пробі гіпервентиляції спостерігали закономірне суттєве зниження рівня $PetCO_2$ до 18,3 мм рт. ст. Після другої затримки дихання, що тривала значно більше ніж перша, відбувалось зниження $PetCO_2$ у порівнянні з рівнем після першої затримки. Амплітуда та динаміка змін рівня CO_2 у різних осіб при якісному аналізі капнограм відрізнялась у різних осіб.

Аналізували кількісні показники змін капнограми після затримок дихання. Так зміни ЧД та R_{ie} упродовж відновлення як після першої затримки дихання так і другої вірогідно не відрізнялись від їх значень у спокої лежачи. Більш суттєвими були зрушення $PetCO_2$ (**рис. 2**). У спокої цей показник склав 34,48±0,40 мм рт. ст., після першої затримки дихання вірогідно знижувався максимально на 5 хвилині відновлення до 32,96±0,43 мм рт. ст. ($p<0,01$). Гіпервентиляція призводила до його зниження до 22,97±0,40 мм рт. ст. ($p<0,001$). Після другої затримки дихання до 5 хвилини відновлення рівень $PetCO_2$ був нижчим ніж у спокої (31,23±0,46 мм рт. ст., $p<0,001$) та у порівнянні з відповідним часовим періодом відновлення після першої проби. Реактивність цього показника у ці часові періоди склала відповідно 1,57±0,23 мм рт. ст. та -3,21±0,30 мм рт. ст. ($p<0,001$).

Таким чином проба із затримкою дихання після гіпервентиляції потенціює зменшення рівня вуглекислого газу в артеріальній крові.

Звертає на себе увагу значна девіантність змін $PetCO_2$ на проби у різних осіб (cV від 81% до 182%), наявність реакцій як збільшення так і зменшення (у значно більшій амплітуді).

Рівень оксигенації крові в спокої склав 98,43±0,08%. Під час затримок дихання рівень цього показника вірогідно знижувався відповідно до 97,64±0,20% ($p<0,001$) та 96,84±0,28% ($p<0,001$). Амплітуда реактивності на другу пробу була більшою ніж на першу (відповідно -0,80±0,18% та -1,59±0,29%, $p<0,01$). Тривалість затримок дихання дорівнювала під час першої проби 33,78±2,24 с та була значно меншою ніж друга (62,99±3,31 с, $p<0,001$).

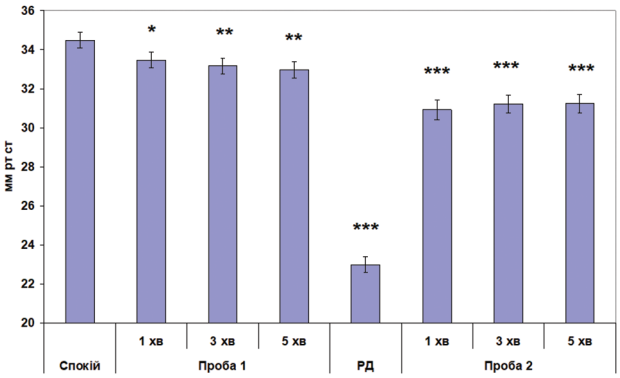


Рис. 2 – Динаміка $PetCO_2$ при проведенні проб із затримкою дихання

Примітки: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ у порівнянні з рівнем у спокої.

Отже проби із затримкою дихання суттєво впливають як на рівень CO_2 у артеріальній крові так і в певній мірі знижують оксигенацію крові. Гіпервентиляція перед затримкою дихання потенціює ці реакції. Існують суттєві індивідуальні особливості в реактивності таких фізіологічних показників.

Одним із можливих факторів, що обумовлюють девіантність реакцій при затримках дихання може бути вихідний рівень $PetCO_2$ у стані спокою. Як було показано у дослідженнях В. А. Завгороднього [3] цей показник є відтворюваний та існують типологічні групи.

Візуальний аналіз гістограми розподілу та визначення його нормальності за критерієм χ2, показала, що показник $PetCO_2$ розподілений нормально. Тому визначили три групи, межами котрих були значення M±Б (I група до 32,7 мм рт. ст.; II група від 32,7 до 36,2 мм рт. ст.; III група більше 36,2 мм рт. ст.).

На **рис. 3** представлено реактивність $PetCO_2$ при затримках дихання у осіб з різним його вихідним рівнем. Так після проби затримки дихання його рівень в середньому під час 5 хвилинного відновлення вірогідно знижувався у II та III групи у порівнянні з I. Амплітуда цього зниження у III групі на 3-й хвилині було більшим ніж у II. У продовж проби з гіпервентиляцією реєстрували закономірне суттєве зростання рівня реактивності $PetCO_2$, найбільш виражене у III групі (-13,48 мм рт. ст., $p<0,001$). Після другої затримки дихання, відбувалось зменшення $PetCO_2$ у порівнянні з рівнем після першої затримки у всіх групах. На 5-й хвилині відновлення відмінності у реактивності цього показника у групах нівелювались.

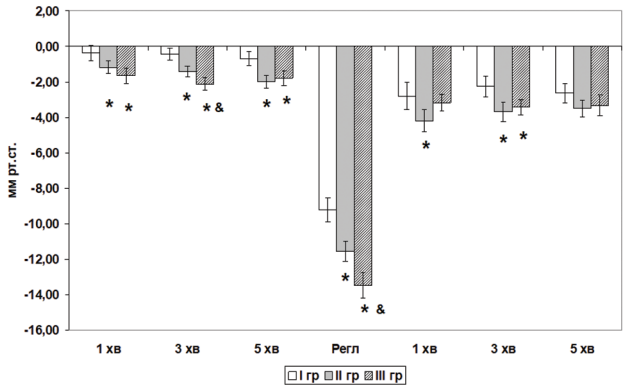


Рис. 3 – Реактивність $PetCO_2$ при затримках дихання у осіб з різним його вихідним рівнем. I – $PetCO_2$ <32,7 мм рт. ст., II - $PetCO_2$ – 32,7–36,2 мм рт. ст., III – $PetCO_2$ >36,2 мм рт. ст.

Примітки: * – p<0,05 у порівнянні з I; & – p<0,05 у порівнянні з II.

Таким чином після проби з затримкою дихання у осіб з відносно малим $PetCO_2$ не відбувалось його зниження на відміну від осіб з відносно середнім та високим рівнем. Застосування гіпервентиляції перед затримкою дихання потенціює ці реакції та через віддалений період відновлення нівелює їх рівень у різних групах.

Аналіз ЧД у осіб різних типологічних груп за рівнем $PetCO_2$ у стані спокою лежачи показав наступне (**табл. 1**). В стані спокою лежачи у представників I групи цей показник був вищим ніж у II та III (p<0,001). Це може пояснюватись більш низькою чутливістю дихального центру до карбон IV діоксиду у осіб з відносно високим його рівнем у спокої [3, 16]. При відновленні після дихальних проб ЧД не змінювалась за винятком її підвищення у III групі на 3-й хвилині відновлення після 2-ї проби. Разом з цим зберігались відмінності характерні для стану спокою лежачи між групами, з'являлись відмінності між II та III групами на 5-й хвилині відновлення після 1-ї проби та 1-й хвилині відновлення після 2-ї проби.

Цілком ймовірно у осіб з різним вихідним рівнем $PetCO_2$ існують особливості чутливості дихального центру до карбон IV діоксиду, котрі проявляються в регуляції частоти дихання як у спокої, так і в період відновлення після проб з затримкою дихання.

Це припущення підтверджується і результатами співвідношення тривалостей інспіраторної та експіраторної фаз (**табл. 2**). У осіб I групи цей показник був вірогідно вищим ніж у II та III (p<0,001), що є свідчення більш високого «центрального впливу» на паттерн дихання. Такі впливи у цій групі потенціюються при затримці дихання після гіпервентиляції. При відновленні після дихальних проб співвідношенням тривалості вдиху до тривалості видиху не змінювалась за винятком її підвищення у II групі на 1-й хвилині відновлення після 2-ї проби. В той час зберігались відмінності характерні для стану спокою лежачи між групами, з'являлись відмінності між II та III групами на 1-й та 3-й хвилині відновлення після 1-ї проби та 1-й, 3-й хвилинах відновлення після 2-ї проби.

Таблиця 1 – Частота дихання (цикли·хв$^{-1}$) в чоловіків у спокої та після дихальних проб

Умови	Час	I група, n=21	II група, n=32	III група, n=23
Спокій		19,82±1,13	15,57±0,66***	14,38±0,76***
Відновлення 1	1 хв	19,06±1,07	15,47±0,74**	14,56±0,58***
	3 хв	19,13±1,04	15,65±0,75**	15,04±0,58***
	5 хв	19,01±0,97	15,70±0,64**&	14,19±0,59***
Відновлення 2	1 хв	18,04±1,09	15,76±0,57*&	13,77±0,77***
	3 хв	19,24±1,39	15,56±0,65**	15,55±0,67**
	5 хв	19,76±0,92	15,33±0,67***	15,78±0,74***

Примітки: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 порівняно з I; & – p<0,05 у порівнянні з III.

Таблиця 2 – Співвідношення тривалості вдиху до тривалості видиху в чоловіків із різним рівнем $PetCO_2$ у спокої та після дихальних проб

Умови	Час	I група, n=21	II група, n=32	III група, n=23
Спокій	5 хвилина	1,00±0,06	0,81±0,05**&	0,69±0,04***
Відновлення 1	1 хвилина	0,98±0,07	0,82±0,05*&	0,71±0,05***
	3 хвилина	1,03±0,07	0,84±0,05*&	0,74±0,04***
	5 хвилина	1,06±0,08	0,83±0,05*	0,75±0,05***
Відновлення 2	1 хвилина	1,13±0,11	0,81±0,05***&	0,69±0,05***
	3 хвилина	1,05±0,08	0,83±0,05**&	0,70±0,05***
	5 хвилина	1,09±0,07	0,85±0,06**	0,73±0,06***

Примітки: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 порівняно з I; & – p<0,05 у порівнянні з III.

Аналіз рівнів оксигенації артеріальної крові в стані спокою показав, що їх значення в осіб різних груп не відрізнялися (**табл. 3**). В той же час, при першій пробі з затримкою дихання HbO_2 у осіб з відносно низьким рівнем $PetCO_2$ та особливо у осіб з високим його рівнем були вірогідно нижчими ніж у осіб середнім рівнем $PetCO_2$. Реактивність складала відповідно -0,67±0,21%, -0,39±0,14%, -1,50±0,51%. Час затримки дихання при цьому був

Таблиця 3 – Рівень оксигенації артеріальної крові та час затримки дихання у здорових чоловіків із різним рівнем $PetCO_2$ в стоні спокою

Умови	I група, n=21	II група, n=32	III група, n=23
Спокій	98,48±0,13	98,45±0,11	98,36±0,17
Проба 1, %	97,81±0,21	98,06±0,18*&&	96,86±0,55
Проба 2, %	96,10±0,60	97,39±0,40*	96,77±0,49

Примітки: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 порівняно з I; && – p<0,01 у порівнянні з III.

вищий у осіб I групи (37,78±4,77 с.) в порівняні з II (30,17±2,41 с., p<0,05).

Виконання попередньої гіпервентиляції суттєво вплинуло на час затримки дихання (відповідно з I по III групи 71,56±7,07 с, 57,32±4,39 с, 62,78±6,20 с). При цьому зберігаються відмінності у цьому показнику між I та II групами (p<0,05). Амплітуда реактивності HbO_2 при такій пробі була найвищою в I групі (-2,38±0,60%), а найнижчою в II групі (-1,06±0,41%). Порівняння реактивності HbO_2 у 2-й пробі у порівняні з 1-ю показало, що амплітуда цього показника вірогідно зростала в I та II групі, була не змінною в III групі.

Отже, вихідний рівень $PetCO_2$ у стані спокою суттєво впливає на час затримки дихання та оксигенацію артеріальної крові при цьому, після гіпервентиляції спостерігається потенціювання реакції зниження HbO_2 у осіб з відносно низьким його рівнем. Це може бути обумовлено зниженням чутливості дихального центру до карбон IV діоксину внаслідок гіпокапнії дихання.

Висновки. Проби із затримкою дихання без та після гіпервентиляції суттєво впливають на рівень напруження CO_2 та оксигенації артеріальної крові, проба з затримкою дихання після гіпервентиляції потенціює зменшення $PetCO_2$ та HbO_2 в артеріальній крові за рахунок збільшення часу затримки дихання. Існують суттєві індивідуальні особливості в реактивності таких фізіологічних показників.

Після проби із затримкою дихання в осіб з відносно малим $PetCO_2$ не відбувалось його зниження на відміну від осіб з відносно середнім та високим рівнем. Застосування гіпервентиляції перед затримкою дихання потенціює ці реакції та через віддалений період відновлення нівелює їх рівень у різних групах.

Частота дихання у осіб з низьким вихідним рівнем $PetCO_2$ була вища ніж у групах з середнім та високим його рівнем, що можливо обумовлено особливостями чутливості дихального центру до карбон IV діоксиду.

Вихідний рівень $PetCO_2$ у стані спокою суттєво впливає на час затримки дихання та оксигенацію артеріальної крові при цьому, після гіпервентиляції спостерігається потенціювання реакції зниження HbO_2 у осіб з відносно низьким його рівнем.

Перспективи подальших досліджень. Полягають у з'ясуванні судинних механізмів отриманих в нашому дослідженні феноменів при пробах із затримками дихання без та після гіпервентиляції.

References

1. Adhikari Y, Jin X. Intraperitoneal injection of lipopolysaccharide prevents seizure-induced respiratory arrest in a DBA/1 mouse model of SUDEP. *Epilepsia Open*. 2020 Jul; 5(3): 386-96. PMID: 32913947. PCMID: PMC7469803. doi: 10.1002/epi4.12410
2. Lysenko O. Vplyv kontsentratsiyi SO_2 i O_2 na strukturu dykhalnoyi reaktsiyi za umov fizychnykh navantazhen riznogo kharakteru [Influence of the concentration of SO_2 i O_2 on the structure of the respiratory response under the conditions of physical activity of various characters]. *Vestnyk Kyevskogo natsyonalnogo unyversyteta im Tarasa Shevchenko*. *Seriya: Biologiya*. 2012; 2: 52-55. [Ukrainian]
3. Zavgorodnya VA. *Indyvidualni osoblyvosti funktsionuvannya gemodynamiky pry gipokapniyi dykhannya u cholovikiv* [Individual features of the functioning of hemodynamics in the hippocaption of breathing in men]. Abstr. PhDr. (Biol.). Cherkasy; 2020. 20 s. [Ukrainian]
4. Dujic Z, Breskovic T. Impact of breath holding on cardiovascular respiratory and cerebrovascular health. *Sports Med*. 2012 Jun; 42(6): 459-72. PMID: 22574634. doi: 10.2165/11599260-000000000-00000
5. D'Amato G, Vitale C, Lanza M, Sanduzzi A, Molino A, Mormile M, et al. Near fatal asthma: treatment and prevention. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2016 Jul; 48(4): 116-22. PMID: 26765082. doi: 10.1111/cea.12709
6. Fitz-Clarke JR. Breath-Hold Diving. Compr Physiol. Mar 2018; 8(2):585-30. PMID: 29687909. doi: 10.1002/cphy.c160008.
7. Patrician A, Dujić Ž, Spajić B, Drviš I, Ainslie PN. Breath-Hold Diving – The Physiology of Diving Deep and Returning. *Front Physiol*. 2021 May; 12: 639-47. PMID: 34093221. PCMID: PMC8176094. doi: 10.3389/fphys.2021.639377
8. Zavgorodnya VA, Kovalenko SO, Kudiy LI. Vplyv giperventylyatsiyi na dynamiku rivnya karbon (IV) oksydu v alveolyarnomu povitri [Influence of hyperventilation on the dynamics of the level of carbon (IV) of oxide in the alveolar air]. *Visnyk Cherkaskogo universytetu. Seriya: Biologichni nauky*. 2018; 2: 34-39. [Ukrainian]. doi: 10.31651/2076-5835-2018-1-2-34-39
9. Ogoh S, Shibata S, Ito G, Miyamoto T. Dynamic characteristics of cerebrovascular reactivity or ventilatory response to change in carbon dioxide. *Exp Physiol*. 2020 Sep; 105(9): 1515-523. PMID: 32700812. doi: 10.1113/EP088800
10. Drogovoz SM, Shtrygol SYu, Kononenko AV, Zupanets MV, Shtroblya AL. Mekhanyzm deystvyya karboksyterapyy [The mechanism of action of carboxyterepia]. *Farmakologiya ta likarska toksykologiya*. 2016; 6(51): 12-20. [Russian]. doi: 10.24959/ubphj.18.192

11. Gryshyn OV, Averko NN, Zhylyna YG, Gryshyn VG, Kovalenko YuV. Psykhogennaya odyshka y gypokapnyya u bolnykh yshemycheskoy boleznyu serdtsa do y posle koronarnogo shuntyrovanyya. Angyologyya y sosudystaya khyrurgyya [Psychogenic shortness of breath and hinders in patients with ischemic heart disease before and after coronary shunting. Angiology and vascular surgery]. *Patologyya krovoobrashchenyya y kardyokhyrurgyya.* 2012; 1: 39-42. [Russian]
12. Salinet ASM, Minhas JS, Panerai RB, Bor-Seng-Shu E, Robinson TG. Do acute stroke patients develop hypocapnia? A systematic review and meta-analysis. *J Neurolog Sci*. 2019; 402: 30-39. PMID: 31102829. doi: 10.1016/j.jns.2019.04.038
13. Lyzogub VG, Savchenko AV, Zapeka JS, Baytser MS. Rol vuglekyslogo gazu v organizmi lyudyny [The role of vugpsy gas in organismism people]. *Pershyy nezalezhnyy naukovyy visnyk*. 2015; 4: 29-32. [Ukrainian]
14. Premont RT, Reynolds JD, Zhang R, Stamler JS. Role of nitric oxide carried by hemoglobin in cardiovascular physiology: developments on a three-gas respiratory cycle. *Circ Res*. 2020; 126(1): 129-58. PMID: 31590598. PCMID: PMC7034631. doi: 10.1161/circresaha.119.315626
15. Glantz S. *Primer of biostatistics*. 7th ed. NY: McGraw-Hill Medical; 2012. 320 p.
16. Iwata E, Hasegawa T, Ueha T, Takeda D, Saito I, Kawamoto T, et al. Transcutaneous carbon dioxide enhances the antitumor effect of radiotherapy on oral squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*. 2018; 40(1): 434-42. doi: 10.3892/or.2018.6444

УДК 612.13+612.213+612.223.11

ВЛИЯНИЕ ПРОБ С ЗАДЕРЖКОЙ ДЫХАНИЯ НА $PetCO_2$ И ОКСИГЕНАЦИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ КРОВИ У МУЖЧИН

Питель А. А., Коваленко С. А.

Резюме. *Цель* - проанализировать динамику изменения уровня $PetCO_2$ и оксигенации артериальной крови в течение проб с задержкой дыхания с и без предварительной гипервентиляции у здоровых молодых мужчин.

Материалы и методы. Проводили записи уровня CO_2 в боковом потоке на капнографии Datex Normocap (Datex, Finland). Регистрировали этот показатель 5 минут в покое лежа, 5 минут после задержки дыхания на полувдохе, в течение 5 минут регламентированного дыхания с частотой 30 циклов в минуту, 5 минут после задержки дыхания на полувдохе. По капнограмме, уровнем атмосферного давления и влажности воздуха оценивали уровень CO_2 в конце выдоха ($PetCO_2$), частоту дыхания (ЧД), соотношение продолжительности вдоха к продолжительности выдоха (Rie). По методу сигмального отклонения выделяли три группы лиц по уровню $PetCO_2$: I – $PetCO_2$<32,7 мм рт. ст., II – $PetCO_2$ – 32,7– 36,2 мм рт. ст., III – $PetCO_2$> 36,2 мм рт. ст.

Результаты. Задержка дыхания при проведении пробы после гипервентиляции была значительно больше, чем при первой попытке (62,99±3,31 с и 33,78±2,24 с, p<0,001). При проведении визуального качественного и количественного анализа капнограм и графиков оксигенации артериальной крови обнаружили существенные между индивидуальные особенности реакций этих показателей на пробы. Поэтому сравнивали изменения $PetCO_2$ в зависимости от его исходного уровня. После пробы задержки дыхания уровень $PetCO_2$ в среднем во время 5минутного восстановления достоверно снижался во II и III группе по сравнению с I. В течение пробы с гипервентиляцией регистрировали закономерный существенный рост его уровня реактивности, наиболее выраженный в III группе (-13,48 мм рт. ст., p<0,001). После второй задержки дыхания, происходило уменьшение $PetCO_2$ по сравнению с уровнем после первой задержки в каждой группе. Вместе с этим уровень HbO_2 при пробах отличался только во II группе. Таким образом после пробы с задержкой дыхания у лиц с относительно малым $PetCO_2$ не происходило его снижение в отличие от лиц с относительно средним и высоким уровнем. Применение гипервентиляции перед задержкой дыхания потенцирует эти реакции и через отдаленный период восстановления нивелирует их уровень в разных группах.

Выводы. Исследование показало, что пробы с задержкой дыхания без и после гипервентиляции существенно влияют на уровень напряжения CO_2 и оксигенации артериальной крови, проба с задержкой дыхания после гипервентиляции потенцирует уменьшения $PetCO_2$ и HbO_2 в артериальной крови за счет увеличения времени задержки дыхания. Существуют значительные индивидуальные особенности в реактивности таких физиологических показателей.

Ключевые слова: карбон (IV) оксид, HbO_2, гипервентиляция, задержка дыхания, $PetCO_2$.

UDC 612.13+612.213+612.223.11

Effects of Breath-Holding Tests on $PetCO_2$ and Arterial Blood Oxygenation in Men

Pytel A. A., Kovalenko S. O.

Abstract. To evaluate the state of external respiration system, breath-holding tests are usually used. However, there are few studies of the peculiarities of the gas exchange in breath-holding with previous hyperventilation.

The purpose of the study was to analyze the dynamics of changes in the $PetCO_2$ level and arterial blood oxygenation during breath-holding tests with and without previous hyperventilation in healthy young men.

Materials and methods. The CO_2 level was recorded in the side stream on the Datex Normocap capnograph (Datex, Finland). This value was recorded for 5 minutes at rest, 5 minutes after half-breath hold, for 5 minutes of regulated breathing with a frequency of 30 cycles per minute, 5 minutes after half-breath hold. The capnogram, atmospheric pressure level and humidity were used to assess the level of CO_2 at the end of exhalation ($PetCO_2$), respiratory rate, the ratio of inspiratory duration to expiratory duration (R_{ie}). Statistical processing of the results was performed by parametric methods. According to the method of sigmoid deviation, three groups of individuals were distinguished by the $PetCO_2$ level: I – $PetCO_2$ < 32.7 mmHg, II – $PetCO_2$ – 32.7-36.2 mmHg, III – $PetCO_2$ > 36.2 mmHg.

Results and discussion. Breath-holding during the test after hyperventilation was significantly greater than in the first attempt (62.99±3.31 s and 33.78±2.24 s, $p < 0.001$). Visual qualitative and quantitative analysis of capnograms and graphs of arterial blood oxygenation revealed significant inter-individual features of the reactions of these indicators to tests. Therefore, changes in $PetCO_2$ were compared depending on its initial level. After the breath-holding test, the $PetCO_2$ levels on average during the 5-minute recovery reliably decreased in groups II and III compared with I. During the test with hyperventilation, a natural significant increase in its level of reactivity was registered, most pronounced in group III (-13.48 mmHg, $p < 0.001$). After the second breath-holding, there was a decrease in $PetCO_2$ compared to the level after the first breath-holding in all groups. However, the level of HbO_2 in the tests differed only in group II. Thus, after a breath-holding test, individuals with relatively low $PetCO_2$ did not have its decrease in contrast to those with relatively medium and high levels. The use of hyperventilation potentiates these reactions before breath-holding, and aligns their level after a long recovery period in different groups.

Conclusion. The study shows that breath-holding tests without and after hyperventilation significantly affect the level of CO_2 stress and arterial blood oxygenation; the breath-holding test after hyperventilation potentiates the decrease in $PetCO_2$ and HbO_2 in arterial blood by increasing breath-holding time. There are significant individual features in the reactivity of such physiological parameters.

Keywords: carbon (IV) oxide, HbO_2, hyperventilation, breath-holding, $PetCO_2$.

ORCID and contributionship:

Alyna A. Pytel : 0000-0002-7082-3008 ABCDF

Stanislav O. Kovalenko : 0000-0002-4631-0464 ABCDF

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

Alyna A. Pytel

Cherkasy National University Named after Bohdan Hmelnitskiy,
Anatomy, Physiology and Physical Rehabilitation Department
81, Shevchenko Boulevard, Cherkasy 18031, Ukraine
tel: +380673292984, e-mail: tymchiyalina@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/jmbs06.05.430
УДК 612.42+614.56
Рустамова Т. В.

ПОКАЗАТЕЛИ ВОЗБУЖДЕНИЯ У 18-ЛЕТНИХ ФЛЕГМАТИКОВ

Гянджинский Государственный Университет,
Гянджа Азербайджан

Целью исследования явилось определение у учащихся 2 курса флегматического типа изменения уровня ситуативной и личностной возбудимости в обычный день, перед экзаменом и после экзамена, эмоционального напряжения, возникающего в зависимости от экзаменационного процесса.

*Материалы и методы исследования***.** К исследованию были привлечены 5 флегматичных мальчиков в возрасте 18 лет, обучающиеся на биолого-химическом факультете Гянджинского Государственного Университета. Методы – определение типов темперамента нервной системы по тесту Г. Айзенка, психофизиологические решения различных состояний возбуждения, определение ситуативного состояния возбуждения по Спилбергу экспресс-версией тестовой анкеты.

Результаты. В данном исследовании предприняты попытки объяснить роль темперамента при стрессовых воздействиях путем изучения методов психофизиологического тестирования студентов различных курсов под воздействием экзаменационного стресса, являющегося моделью эмоционального напряжения. У 18-летних флегматиков разница в оценках ситуативной и индивидуальной тревожности очевидна в обычный день, до и после экзамена. Также это зависит от характера и типа вида. Сравнение уровней ситуативной тревожности в обычные дни между двумя независимыми группами показывает, что межгрупповая разница была статистически значимой и не имела значения на уровне 0,05. Измерение и сравнение уровня ситуативной возбудимости в обычные дни у молодежи 18 лет показывает, что среди четырех групп (флегматиков, холериков, сангвиников и меланхоликов) уровень ситуативной возбудимости в обычные дни существенно не отличается.

Выводы. Анализ числового среднего между уровнем ситуативной возбудимости и ситуацией после экзамена показывает, что уровень ситуативной возбудимости студентов в ситуации до экзамена был лишь незначительно выше, чем в ситуации после экзамена.

Анализ числового среднего между уровнем личной тревоги и ситуацией после экзамена показывает, что уровень личной тревоги студентов был на одном уровне до и после экзамена, и изменение было незначительным.

Ключевые слова: ситуативная возбудимость, личная тревожность, типы темперамента.

Введение. Актуальность исследуемой нами проблемы заключается в том, что в последние годы влияние неудовлетворительных психосоциальных, экологических факторов и биопсихосоциальной сущности человека приводит к нарушению адаптации, развитию стрессов, формированию психосоматических нарушений, объясняется это и обострением противоречий. В связи с этим в проводимых исследованиях могут быть предприняты попытки объяснить роль темперамента при стрессовых воздействиях путем изучения методов психофизиологического тестирования студентов различных курсов под воздействием экзаменационного стресса, являющегося моделью эмоционального напряжения. Потребность на развитие современного человека как личности становится все выше. Существует несколько основных критериев оценивания личности: социальная продуктивность, толерантность к эмоциональным нагрузкам, творческие способности, особое положение в обществе и др. Все критерии участвуют в полноценном формировании личности человека и считаются важными для оценки уровня его развития [1]. Известно, что психоэмоциональный стресс занимает важное место в возникновении ряда тяжелых заболеваний [2]. Возникновение длительных и частых эмоциональных реакций в источниках литературы приводит к возникновению устойчивых очагов раздражения в головном мозге, которые считаются основой психоэмоционального напряжения. В результате этого происходит перенапряжение адаптационных механизмов, что в конечном итоге приводит к нарушению работы эндокринной системы, обмена веществ, функций сердечно-сосудистой системы и происходят другие серьезные изменения. Темперамент и личностные особенности оставляют глубокий след в психоэмоциональном состоянии и физиологических функциях человека. В литературе последних лет отмечается, что рост числа психосоматических заболеваний связан с нервно-психической нагрузкой современного человека [2, 3]. Личностно-психологические особенности личности имеют важное значение в организации адаптивности личности. Тип темперамента, однако, является показателем особой устойчивости у людей, что

отличает людей от определенных типов темперамента в соответствии с реакциями, возникающими во время психоэмоционального напряжения [4]. Психоэмоциональный стресс создает в организме “цереброви сцеральный синдром”, а причиной его является накопление долговременных негативных эмоциональных состояний, состояние, создаваемое стрессовыми условиями и характеризующееся комплексом сомато-вегетативных изменений [5]. Показано, что тип темперамента занимает очень чувствительную позицию в возникновении психоэмоционального напряжения и определяет личностное развитие адаптационных реакций во время стресса [6] и отражает в себе универсальную систему регуляции [7]. Но выясняется, что роль типа темперамента в механизмах регуляции, в нарушении обмена веществ в условиях психоэмоционального напряжения до сих пор не выяснена. Однако темперамент определяет начальный уровень механизмов регуляции, и он играет важную роль в формировании метаболических изменений ,в организации гормонально-медиаторных взаимодействий. Естественно, учитывая, что современный человек живет в условиях хронической психоэмоциональной напряженности, становится очевидным, что организм постоянно подвергается воздействию факторов риска для перехода в патологические процессы.

Цель работы - определить у учащихся 2 курса флегматического типа изменения уровня ситуативной и личностной возбудимости в обычный день, перед экзаменом и после экзамена, эмоционального напряжения, возникающего в зависимости от экзаменационного процесса.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 5 флегматичных мальчиков в возрасте 18 лет (студенты II курса), обучающиеся на биолого-химическом факультете Гянджинского Государственного Университета.

Исследование проведено в соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований с поправками (2000, с поправками 2008), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1997). Письменное информированное согласие было получено у каждого участника исследования и приняты все меры для обеспечения анонимности.

Исследования проводились в процессе дней занятий (за 2 месяца до экзамена), за 30 минут до экзамена и за 30 минут после экзамена. К исследованиям привлекались практически здоровые студенты на добровольной основе. Типы темперамента нервной системы учащихся перед началом практики определяются по тесту Г. Айзенка. В ходе исследования изучались психофизиологические решения различных состояний возбуждения. Ситуативное состояние возбуждения по Спилбергу в трех различных ситуациях: в обычные дни (ОД), до экзамена (ДЭ) и после экзамена (ПЭ) он определяется экспресс-версией тестовой анкеты. Все полученные в ходе исследования показатели были статистически проанализированы с учетом современных рекомендаций. Все расчеты производились в электронной таблице EXCEL. Для статистического анализа использовали «непараметрический» метод, с использованием программы SPSS (Statistical Package for Social Science). При этом, учитывая необходимость измерения состояния тревожности в трех разных ситуациях и сравнения в трех формах (сравнение между двумя группами, сравнение между несколькими группами, внутригрупповое сравнение), сравнение парных выборок проводили с использованием критерия Вилкоксона, сравнение между двумя независимыми выборками - с использованием критерия Манна-Уитни, сравнение между различными выборками - с использованием F-критерия ANOVA.

Результаты исследования. Измерение и сравнение уровня ситуативной возбудимости в обычные дни у молодежи 18 лет показывает, что среди четырех групп (флегматиков, холериков, сангвиников и меланхоликов) уровень ситуативной возбудимости в обычные дни существенно не отличается. Более конкретно, поскольку PKU = 0,420 и 0,420>0,05, разница между группами статистически равна 0,05 (даже согласно критерия Anova – F, поскольку P=0,485, разница между группами была незначительной и статистически не значимой на уровне 0,05). Но между группами есть небольшая разница, так что группы с более или менее высоким уровнем ситуативной возбудимости можно расположить следующим образом: 38,2 (сангвиник) >37,3 (меланхолик) >35,3 (холерик) >30,6 (флегматик). Сравнение уровней ситуативной тревожности в обычные дни между двумя независимыми группами также показывает, что межгрупповая разница была статистически значимой и не имела значения на уровне 0,05. Таким образом, между флегматическим типом и холерическим, сангвиническим и меланхолическим типом было P>0,05. В то же время между холерическим типом и сангвиническим и меланхолическим типом также был P>0,05. Такая же ситуация наблюдается и между сангвиническим типом и меланхолическим типом. То есть, поскольку P>0,05, можно сказать, что разница между этими группами также статистически не имеет смысла на уровне 0,05. Это означает, что у 18-летних подростков с разным типом темперамента уровень ситуативной

возбудимости в обычные дни незначительно различался, и существующая разница не является существенной.

Сравнение уровня ситуативной тревожности перед экзаменом между двумя независимыми группами также показывает, что межгрупповая разница была статистически значимой и не была значимой на уровне 0,05. Таким образом, между флегматическим типом и холерическим, сангвиническим и меланхолическим типом было P >0,05. В то же время между холерическим типом и сангвиническим и меланхолическим типом также был P >0,05. Также такая же ситуация наблюдается между сангвиническим типом и меланхолическим типом. То есть, так как P >0,05, то можно сказать, что разница между этими группами также статистически не имеет смысла на уровне 0,05. Это означает, что у 18-летних подростков с разным типом темперамента уровень ситуативной возбудимости перед экзаменом незначительно различался, и существующая разница не является существенной.

Измерение и сравнение уровня ситуативной тревожности после экзамена у 18-летних подростков показывает, что среди четырех групп (флегматиков, холериков, сангвиников и меланхоликов) уровень тревожности после экзамена существенно не отличается. Разница между группами = 0,714 и 0,714>0,05 не считается статистически значимой на уровне 0,05 (хотя, согласно критерию ANOVA – F, поскольку P=0,672, разница между группами была незначительной и статистически не значимой на уровне 0,05). Но между группами есть небольшая разница, так что группы с более или менее высоким уровнем ситуативной возбудимости можно расположить следующим образом: 44,3 (меланхолик) >44,9 (холерик)>43,0 (флегматик) >39,3 (сангвиник). Сравнение уровня ситуативной тревожности после обследования между двумя независимыми группами также показывает, что межгрупповая разница была статистически значимой и не имела значения на уровне 0,05.

Таким образом, между флегматическим типом и холерическим, сангвиническим и меланхолическим типом было P>0, 05. В то же время между холерическим типом и сангвиническим и меланхолическим типом также был P>0,05. Также такая же ситуация наблюдается между сангвиническим типом и меланхолическим типом. Поскольку P>0,05, можно сказать, что разница между этими группами также статистически не имеет смысла на уровне 0,05. Это означает, что у 18-летних подростков с разным типом темперамента уровень ситуативной возбудимости после обследования незначительно различался, и существующая разница не является существенной.

Сравнивали уровень предэкзаменационной ситуативной возбудимости 18-летних подростков из четырех групп с уровнем ситуативной возбудимости в обычные дни. Согласно полученным результатам, у 18-летнего холерического типа уровень ситуативной возбудимости перед экзаменом повышен по сравнению с обычными днями, а в других группах существенной разницы между этими двумя состояниями не наблюдается. Так, холерический тип был P=0,012, а флегматический тип P=0,080, сангвиник тип p=0,075 и меланхолик тип p=0,273. Поскольку в первых трех группах P>0,05, существенной разницы между уровнем ситуативной возбудимости в обычные дни и уровнем предэкзаменационной ситуативной возбудимости не наблюдалось, и существующая разница на уровне 0,05 не считается значимой. Но так как холерический тип имеет P<0,05, то наблюдается существенная разница между уровнем ситуативной возбудимости в обычные дни и уровнем ситуативной возбудимости перед экзаменом, причем статистически значима существующая разница на уровне 0,05. Анализ числового среднего по уровню ситуативной тревожности до экзамена в целом по обычным дням показывает, что по сравнению с обычными днями у молодежи до экзамена была более высокая ситуативная тревожность (- =35,3-43,7 = -8,4).

Результаты, полученные на основе изучения уровня ситуативной тревожности после экзамена и сравнения ее с предыдущими ситуациями (обычные дни и предэкзаменационные), также показывают, что разница между уровнем ситуативной тревожности в обычные дни и уровнем ситуативной тревожности после экзамена у 18-летних подростков, состоящих из четырех групп, не была серьезным уровнем в других, включая холерический тип. Так, холерик был P=0,018, а флегматик-P=0,068, сангвиник-p=0,750, а меланхолик-p=0,715. Поскольку в первых трех группах P>0,05, существенной разницы между уровнем ситуативной возбудимости в обычные дни и уровнем ситуативной возбудимости после обследования не наблюдалось, и существующая разница на уровне 0,05 не считается значимой. Но так как холерический тип P<0,05, то наблюдается существенная разница между уровнем ситуативной возбудимости в обычные дни и уровнем ситуативной возбудимости после обследования, причем статистически значима существующая разница на уровне 0,05. В целом, анализ числового среднего по уровню ситуативной тревожности после экзаменов в обычные дни показывает, что по сравнению с обычными днями у молодежи после экзаменов уровень ситуативной тревожности был выше (- =35,3-42,6 = -7,3) (**таблица**).

Таблица – Показатели возбудимости 18-летних флегматиков

	Period	M	±m	min	max	$P_м$	P_x	P_s	$P_{од}$	$P_{іе}$
Ситуативный	ОД	30,6	3.4	25	43	0,190	0,222	0,177		
	ДЭ	42,2	2,6	35	49	0,730	0,833	0,329	0,080	
	ПЭ	43,0	2,3	36	49	0,556	0,833	0,429	0,068	0,357
Личный	AG	31,8	2,4	27	38	0,413	0,284	0,247		
	ДЭ	44,6	2,1	37	49	0,730	0,524	1,000	0,043	
	ПЭ	44,4	1,9	39	50	0,556	0,537	0,537	0,043	0,891

Примечания: статистический показатель разницы между показателями: ПФ – по показателям группы флегматического типа (по колориту Манна-Уитнеймейра); pH-по показаниям холерической группы типа (по колоритному Манн-Уитнеймейру); Ps – По показателям группы сангвинического типа (по колориту Манна-Уитнеймейра); Род-с показателями обычного дня в соответствующей группе (пара-по критерию Уилкоксона); Рдэ – с предэкзаменационными показателями в соответствующей группе (по критерию пары-Уилкоксона).

Сравнение предэкзаменационного уровня и постэкзаменационного уровня ситуативной тревожности также показывает, что разница между предэкзаменационным уровнем ситуативной тревожности и постэкзаменационной тревожностью молодых людей в возрасте 18 лет в четырех группах была незначительной. Так, флегматический тип P=0,357, холерический тип P=0,326, sangivinic тип P=0,116 и меланхолический тип P=0,713 были. Поскольку P>0,05 во всех четырех группах не наблюдалось существенной разницы между уровнем ситуативной возбудимости до экзамена и уровнем ситуативной возбудимости после экзамена, существующая разница не считается значимой на уровне 0,05.

Анализ числового среднего уровня ситуативной тревожности до экзамена и ситуации после экзамена в целом показывает, что уровень ситуативной тревожности в ситуации до экзамена был лишь незначительно выше, чем в ситуации после экзамена (- =43,7-42,6 = 1,1).

Результаты, полученные на основе сравнения состояния личной тревоги в обычные дни и после экзамена, также показывают, что разница между уровнем личной тревоги в обычные дни и уровнем личной тревоги после экзамена у молодых людей в возрасте 18 лет, состоящих из четырех групп, не была достаточно высокой, чтобы иметь смысл на уровне 0,05 у сангвинического и меланхолического типов, в то время как у флегматического и холерического типов она была высокой. Если быть более точным, он был P=0,043 для флегматического типа и P=0,36 для холерического типа, тогда как sangivinic был P=0,207 для меланхолического типа и P=0,144 для меланхолического типа. Поскольку на основании полученных оценок P (коэффициент сравнения личной возбудимости) у флегматика и холерика типа P<0,05 наблюдалась существенная разница между уровнем личной возбудимости в обычные дни и уровнем личной возбудимости после экзамена, то существующую разницу следует считать значимой на уровне 0,05. Но так как у сангвинического и меланхолического типов P>0,05, то существенной разницы между уровнем личной возбудимости в обычные дни и уровнем личной возбудимости после обследования не наблюдалось, и существующая разница статистически не считается значимой на уровне 0,05.

Анализ числового среднего по уровню личностной тревожности после экзаменов в целом по обычным дням показывает, что по сравнению с обычными днями у молодых людей после экзаменов наблюдается более высокая смертность от ситуативной тревожности (- =35,3-43,2= -7,9). Сравнение предэкзаменационного уровня личной возбудимости и постэкзаменационного уровня также показывает, что разница между предэкзаменационным уровнем личной возбудимости и постэкзаменационным уровнем личной возбудимости 18-летних подростков в четырех группах была незначительной. Так, флегматический тип P=0,891, холерический тип P=0,674, sangivinic тип P=0,078 и меланхолический тип P=1,00. Поскольку P>0,05 во всех четырех группах не наблюдалось существенной разницы между уровнем ситуативной возбудимости до экзамена и уровнем ситуативной возбудимости после экзамена, существующая разница не считается значимой на уровне 0,05. В целом, анализ числового среднего между уровнем личной тревоги до экзамена и ситуацией после экзамена у 18-летних показывает, что уровень личной тревоги был на одном уровне до экзамена и после экзамена, и изменение было незначительным (- =44,6-43,2= 1,4).

Обсуждение полученных результатов. Результаты, полученные в результате исследования, свидетельствуют о том, что влияние экзаменационного стресса на уровень ситуативной возбудимости молодых людей с флегматическим типом. Повышенный уровень возбудимости у лиц с флегматическим типом на фоне обследуемого эмоционального напряжения может привести к изменениям в состоянии здоровья человека и проявлениям ряда заболеваний [8]. Исходя из этого,

в образовательном процессе рекомендуются определенные подходы в соответствии с особенностями типов нервной системы, при которых можно предотвратить некоторые заболевания [9, 10].

Выводы. Анализ числового среднего между уровнем ситуативной возбудимости и ситуацией после экзамена показывает, что уровень ситуативной возбудимости студентов в ситуации до экзамена был лишь незначительно выше, чем в ситуации после экзамена.

Анализ числового среднего между уровнем личной тревоги и ситуацией после экзамена показывает, что уровень личной тревоги студентов был на одном уровне до и после экзамена, и изменение было незначительным.

Перспективы дальнейших исследований. Дальнейшие исследования будут направлены на улучшение образовательного процесса и снижение экзаменационного стресса, вызванного профессиональными усилиями.

References

1. Ayzenk GYu. Kolichestvo izmereniy lichnosti: 16.5 ili 3 kriterii taksonomicheskoy paradigmy [Number of identity measurements: 16.5 or 3 Criteria of the taxonomic paradigm]. *Inostrannaya psikhologiya*. 1993; 1(2): 9-24. [Russian]
2. Aleksandrov AG, Lukyanenok PI. Izmenenie urovnya trevozhnosti studentov v kontekste uchebnoy deyatelnosti [Changing the level of anxiety of students in the context of training activities]. *Nauchnoe obrazovanie. Meditsinskie nauki*. 2016; 6: 1-14. [Russian]
3. Biryukova EV. *Psikhofiziologicheskie pokazateli vysoko- i nizkorezultativnykh studentov pri razlichnom urovne motivatsii i nalichii obratnoy afferentatsii o khode vypolneniya kognitivnykh zadach* [Psychophysiological indicators of high and low-incomerate students at a different level of motivation and presence of reverse affamentation of the progress of cognitive tasks]. Abstr. PhDr. (Med.). M; 2020. 24 s. [Russian]
4. Zorin RA, Zhadnov VA, Lapkin MM. Elektrofiziologicheskie korrelyaty sistemnoy organizatsii fiziologicheskikh funktsiy u lits s raznoy effektivnostyu tselenapravlennoy deyatelnosti [Electrophysiological correlates of the systemic organization of physiological functions in individuals with different efficiency of targeted activities]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2016; 23(2): 44-49. [Russian]
5. Korobeynikova II, Venerina YaA, Biryukova EV, Karatygin NA. Spektralnye kharakteristiki alfa-ritma EEG i vremennye parametry intellektualnoy deyatelnosti [Spectral characteristics of alpha rhythm EEG and temporal parameters of intellectual activity]. *Psikhicheskoe zdorove*. 2018; 6: 33-39. [Russian]
6. Pavlova LP. *Dominanty mozgovoy deyatelnosti cheloveka. Sistemnyy psikhofiziologicheskiy podkhod k analizu EEG* [Dominants of human brain activity. System Psychophysiological Approach to EEG Analysis]. SPb: Inform navigator; 2017. 432 s. [Russian]
7. Rustamova TV. Vliyanie ekzamenatsionnogo stressa na amplitudu voln EEG v temnoy oblasti mozga u studentov biologo-khimicheskogo fakulteta s razlichnymi individualno-tipologicheskimi osobennostyami [Effect of examination stress on the amplitude of EEG waves in the dark area of the brain in the students of the Bio-Chemical Faculty with various individually typological features]. *J Life ScBEnces Ndriculture*. 2020; 12(5): 97-112. [Russian]
8. Stankova EP, Myshkin IYu. Vliyanie individualnykh osobennostey EEG i psikhofiziologicheskie kharakteristiki na vremya reaktsii [Effect of individual features of EEG and psycho-physiological characteristics for the reaction time]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; 1: 334. [Russian]
9. Yumatov EA, Glazachev OS, Pertsov SS. Psikhofiziologicheskoe sostoyanie studentov pri emotsionalnom stresse [Psychophysiological state of students with emotional stress]. *Vestnik psikhofiziologii*. 2019; 1: 19-29. [Russian]
10. Rustamova T. Situational Excitement Indicators of the Examination Process Influence to the Nervous System in 17 and 20-Year-Old Students in I and IV Courses Depending on Their Types of Temperament. *Bulletin of ScBEnce and Practice*. 2020; 6(8): 55-64. doi: 10.33619/2414- 2948/57/07

УДК 612.42+614.56

ПОКАЗНИКИ ЗБУДЖЕННЯ У 18-РІЧНИХ ФЛЕГМАТИКІВ

Рустамова Т. В.

Резюме. *Метою дослідження* було визначення у учнів 2 курсу флегматичного типу зміни рівня ситуативної та особистісної збудливості в звичайний день, перед іспитом і після іспиту, емоційного напруження, яке виникає в залежності від екзаменаційного процесу.

Матеріали і методи дослідження. До дослідження було залучено 5 флегматичних хлопчиків у віці 18 років, які навчаються на біолого-хімічному факультеті Гянджінського Державного Університету. Методи - визначення типів темпераменту нервової системи за тестом Г. Айзенка, психофізіологічні рішення різних станів збудження, визначення ситуативного стану збудження за Спілбергом експрес-версією тестової анкети.

Результати. В даному дослідженні зроблені спроби пояснити роль темпераменту при стресових факторах шляхом вивчення методів психофізіологічного тестування студентів різних курсів під впливом екзаменаційного стресу, що є моделлю емоційної напруги. У 18-річних флегматиків різниця в оцінках ситуативної та індивідуальної тривожності очевидна в звичайний день, до і після іспиту. Також це залежить від характеру і типу виду. Порівняння рівнів ситуативної тривожності в звичайні дні між двома незалежними групами показує, що міжгрупова різниця була статистично значущою і не мала значення на рівні 0,05. Вимірювання і порівняння рівня ситуативної збудливості в звичайні дні у молоді 18 років показує, що серед чотирьох груп (флегматиків, холериків, сангвініків і меланхоліків) рівень ситуативної збудливості в звичайні дні істотно не відрізняється.

Висновки. Аналіз числового середнього між рівнем ситуативної збудливості і ситуацією після іспиту показує, що рівень ситуативної збудливості студентів в ситуації до іспиту був лише трохи вище, ніж в ситуації після іспиту.

Аналіз числового середнього між рівнем особистої тривоги і ситуацією після іспиту показує, що рівень особистої тривоги студентів був на одному рівні до і після іспиту, і зміна було незначною.

Ключові слова: ситуативна збудливість, особиста тривожність, типи темпераменту.

UDC 612.42+614.56

Excitation Indicators of 18-Year-Old Young People with Phlegmatic Type of Temperament

Rustamova T. V.

Abstract. The relevance of the problem we are investigating lies in the fact that in recent years, the influence of unsatisfactory psychosocial, environmental factors and the biopsychosocial essence of a person leads to a violation of adaptation, the development of stress, the formation of psychosomatic disorders. This is also explained by the aggravation of contradictions.

The purpose of the study was to explain the role of temperament in stressful influences by studying the methods of psychophysiological testing of students of various courses under the influence of examination stress, which is a model of emotional stress.

The need for the development of a modern person as a person is becoming ever higher. There are several main criteria for assessing a person: social productivity, tolerance to emotional stress, creativity, special position in society, etc. All criteria are involved in the full formation of a person's personality and are considered important for assessing the level of his development. It is known that psychoemotional stress plays an important role in the occurrence of a number of serious diseases.

Materials and methods. The study involved 5 phlegmatic male teenagers aged 18 years studying at the Faculty of Biology and Chemistry. In 18-year-old phlegmatic persons, the difference in assessments of situational and individual anxiety is obvious on a typical day, before and after the exam. It also depends on the nature and type of species. Measurement and comparison of the level of situational excitability on ordinary days among young people of 18 years old shows that among four groups (phlegmatic, choleric, sanguine and melancholic) the level of situational excitability on ordinary days does not differ significantly.

Results and discussion. The results obtained during the study indicate that there is the effect of examination stress on the level of situational excitability of young people with phlegmatic type. Thus, an increased level of excitability in persons with a phlegmatic type against the background of the examined emotional stress can lead to changes in the state of human health and manifestations of a number of diseases. Based on this, in the educational process, certain approaches are recommended in accordance with the characteristics of the types of the nervous system, in which some diseases can be prevented.

Conclusion. Analysis of the numerical average between the level of situational excitability and the situation after the exam shows that the level of situational excitability in the situation before the exam was only slightly higher than in the situation after the exam.

An analysis of the numerical average between personal anxiety and the post-exam situation shows that the personal anxiety level was at the same level before and after the exam, and the change was not significant.

Keywords: situational excitability, personal anxiety, types of temperament.

ORCID and contributionship

Tukezban V. Rustamova : 0000-0002-6828-7904 [A,B,C,D,E,F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Tukezban V. Rustamova
Ganja State University,
Department of Anatomy, Physiology and Zoology
429, Hedyar Aliev Ave., Ganja AZ2000, *Azerbaijan* Republic
tel: +9940516698072, e-mail: rustamovatukezban72@ 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/jmbs06.05.437
УДК 612.82+61-057.874
Філіпцова К. А., Орлик Н. А., Босенко А. І.

МОЖЛИВОСТІ ОМЕГАМЕТРІЇ В ОЦІНЦІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СПОРТСМЕНОК, ЯКІ СПЕЦІАЛІЗУЮТЬСЯ В КАРАТЕ

Державний заклад «Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К. Д. Ушинського», Одеса, Україна

Мета дослідження: дослідити особливості змін загального функціонального стану головного мозку спортсменок високої кваліфікації, що спеціалізуються в карате, за показниками омега-потенціалу та оцінити адаптаційні можливості центральної нервової системи під час фізичного навантаження.

Матеріали та методи дослідження. В дослідженні взяли участь 14 спортсменок високого рівня підготовленості віком 17–22 років – представниць Одеської обласної федерації карате. Визначення динаміки надповільних біоелектричних процесів мозку (БЕП), а саме омега-потенціалу (ОП), проводили за методикою О. Г. Сичова зі співавторами (1980) в стані спокою, після виконання проби в одне присідання, під час дозованого фізичного навантаження за замкнутим циклом (з реверсом) та у період відновлення після виконання роботи.

Результати. За результатами антропометричних та фізіометричних вимірювань зріст досліджених дівчат, які спеціалізуються в карате, в середньому, становив 164,43±0,86 см, а маса тіла – 56,36±2,23 кг. Окружність грудної клітини в стані спокою становила 84,86±1,57 см, на вдиху – 89,57±1,49 см, на видиху – 82,5±1,57 см. Середнє значення життєвої ємності легень дорівнювало 3457,14±101,93 мл, кистьової динамометрії – 23,36±1,02 кг, станової динамометрії – 63,57±3,53 кг.

Аналіз результатів дослідження надповільних процесів головного мозку показав, що у вихідному стані величина ОП коливалась від 10 до 59 мВ, що свідчило про оптимальний вихідний рівень у більшості спортсменок перед виконанням роботи. В стані відносного спокою середні значення омега-потенціалу (21–40 мВ) були виявлені у 79 % обстежених дівчат, високі (41–60 мВ) і низькі (до 20 мВ) – у 14 % та 7 %, відповідно.

Результати досліджень динаміки ОП при тестуванні в одне присідання свідчать про поодинокі випадки адекватних реакцій та оптимального включення адаптивних систем організму на функціональне навантаження. У більшості спортсменок після виконання тесту в одне присідання спостерігалось порушення хемообмінних, нейрогуморальних і гормональних процесів.

Особливості динаміки омега-потенціалу, які відмічені під час виконання дозованого фізичного навантаження за замкнутим циклом (з реверсом), вказують на поступове зниження досліджуваних показників відносно вихідного стану протягом виконання велоергометричного навантаження, особливо в період реверсу (ЧСС=150–155 уд/хв) та під кінець тестування. При цьому збільшувалась і глибина зрушень, що відображає значне напруження ЦНС та інших систем організму спортсменок у відповідь на фізичне навантаження. Після виконання роботи на 2-й і 5-й хвилинах відпочинку не зафіксовано відновлення показників надповільних біоелектричних процесів до вихідного рівня, що свідчить про розвиток перенапруження адаптивних механізмів.

Висновки. Тестування кваліфікованих спортсменок, що спеціалізуються в карате, за допомогою функціональної проби, проведеної в одне присідання, за даними середньогрупових показників омега-потенціалу виявило порушення хемообмінних, нейрогуморальних і гормональних процесів. Вивчення індивідуальних даних свідчить, що у більшості обстежених відмічаються різноманітні порушення означених систем організму.

Динаміка надповільних біоелектричних процесів головного мозку спортсменок в ході тестування з використанням велоергометричного навантаженням за замкнутим циклом (з реверсом) характеризується стійким зниженням омега-потенціалу протягом всього тестування, що відображає перенапруження регуляторних механізмів і глибоку мобілізацію функціональних можливостей. Відновлення рівня омега-потенціалу до вихідного рівня на 5-й хвилині післяробочого періоду не відбувається.

Ключові слова: фізичне навантаження, надповільні біоелектричні процеси, омега-потенціал, функціональні можливості центральної нервової системи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано відповідно до затвердженої кафедральної науково-дослідної теми: «Оцінка індивідуального здоров'я та підвищення адаптаційних можливостей дітей та молоді

засобами здоров'язбережувальних освітніх технологій», розділ: «Вивчення рівня та динаміки надповільних біоелектричних процесів головного мозку (омега-потенціалу)», № державної реєстрації 0120U002012.

Вступ. Останнім часом серед молоді все більшої популярності набувають видовищні види спорту з високою емоційною напруженістю і різнобічним впливом на психічні, вольові та рухові якості людини [1, 2, 3, 4]. Одним із таких видів спорту є карате, який, до того ж, розцінюється як найефективніший засіб самозахисту і використовується у військових і поліцейських спецпідрозділах як бойова система для дорослих.

Головним завдання багаторічної підготовки є досягнення спортсменом найвищого спортивного результату. При цьому ефективність підготовки спортсмена безпосередньо залежить від оптимальності тренувальних навантажень. Одним із способів оптимізації тренувального процесу є введення в тренувальний процес методів контролю і оцінки функціонального стану організму і його провідних систем, рівня готовності спортсмена до тренувальної та змагальної діяльності [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

Використання методики вивчення надповільних біологічних потенціалів і, зокрема, омега-потенціалу мозку людини, як одного з надійних, наочних і інформативних показників функціонального стану нервової системи, що припускає оцінку багатьох показників, у тому числі тривалість змін потенціалу після функціонального навантаження, дозволило провести дослідження динаміки показників загального функціонального стану головного мозку у спортсменок, які займаються карате, та вивчити резервні можливості функціональної адаптації центральної нервової системи під час виконання дозованого фізичного навантаження за замкнутим циклом (з реверсом) [1, 7, 8, 9, 10, 11].

Мета дослідження: дослідити особливості змін загального функціонального стану головного мозку спортсменок високої кваліфікації, що спеціалізуються в карате, за показниками омега-потенціалу та оцінити адаптаційні можливості центральної нервової системи під час фізичного навантаження.

Матеріали та методи дослідження. В дослідженні, що проводилось на базі кафедри біології і охорони здоров'я Державного закладу «Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К. Д. Ушинського», взяли участь 14 спортсменок високого рівня підготовленості віком 17–22 років – представниць Одеської обласної федерації карате. які займалися спортом в середньому впродовж 8,5 років. Серед дівчат були 2 майстри спорту України та 2 майстри спорту міжнародного класу, 6 кандидаток у майстри спорту України й 4 спортсменки, які мали перший дорослий розряд.

На момент проведення обстеження учасниці дослідження були практично здорові. В ході анкетування було виявлено спортивний стаж, регулярність тренувань, спортивна кваліфікація, вік, наявність попередніх травм. Перед обстеженням проводилося усне опитування з метою з'ясування самопочуття, часу прийому їжі, наявності тренування в день обстеження та ін. Також було проведено антропометричні та фізіометричні вимірювання. 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. 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. Кожен учасник підписував інформовану згоду на участь у дослідженні. Організаторами було вжито всіх заходів для забезпечення анонімності учасників.

Визначення динаміки омега-потенціалу (ОП) проводили за методикою О. Г. Сичова зі співавторами [12]. Виміри проводилися: в стані відносного спокою (в положенні сидячи), після виконання проби в одне присідання, дискретно з інтервалом у 1 хвилину – під час виконання дозованого фізичного навантаження за замкнутим циклом (з реверсом), після виконання велоергометричної проби (перші 10 с) та на другій і п'ятій хвилинах відновлення після велоергометричного тестування.

Вимірювання ОП проводили за допомогою приладу, що складався з індикатора (градуювання в мВ) та двох хлорсрібних неполяризованих електродів типу ЕВЛ-1М1 [9, 10]. Активний електрод розміщувався в області вертексу (за міжнародною системою 10×20), а індиферентний – на тенорі лівої руки.

Методика вивчення ОП припускає оцінку багатьох показників (знак, величина, спрямованість і інтенсивність змін та ін.), у тому числі тривалість змін потенціалу після функціонального навантаження [1, 7, 11, 13]. В нормі динаміку ОП у відповідь на однократне функціональне навантаження (одне присідання) визначали за направленістю його змін зі знаком «+» або «–» і величиною напруження (мВ) у відповідні проміжки часу протягом 7 хв Зростання цього показника до 25 % в перші 30 с і на 3–5 хв після присідання свідчило про оптимальний стан хемообмінних процесів (ХОП) і гормональних процесів (ГП). Зниження ОП до 25%, порівняно

з вихідним фоном, через 1–3 хв після проби вказувало на включення нейрогуморальних процесів (НГП). Подібна динаміка після тесту на одне присідання свідчить про високий рівень функціонального стану організму, в той час як протилежні зміни або інертність ОП характерні для організму з низькими функціональними властивостями. Динаміка ОП в межах 25 % при виконанні дискретних і безперервних фізичних навантажень відображала оптимальні адаптаційні можливості: перехідний стан від реактивного спокою до напруження, а зміна цього показника до 50% і вище характеризувала мобілізацію резервів організму і вказувала на виникнення стану напруження (< 50%) та перенапруження (> 50%) [9, 10, 11, 12].

В якості фізичного навантаження було використано велоергометричне тестування, що виконувалось за методикою Д. М. Давиденка із співавторами [14], яка полягала у безперервному плавному збільшенні навантаження зі швидкістю у 33 Вт/хв від нуля до певного рівня (ЧСС = 150–155 уд/хв). Після досягнення відповідного рівня навантаження зменшувалось з тією ж швидкістю до початкових значень. При цьому швидкість педалювання становила 60 об/хв.

Виконання дозованого функціонального навантаження здійснювили на електромеханічному велоергометричному пристрої «ВЕД-11», в комплекс якого входять сам велоергометр та пульт керування. Пульт дає можливість програмувати та контролювати частоту педалювання, величину заданої та фактично розвинутої потужності. Конструкція забезпечує індивідуальне регулювання довжини важелів, висоти, нахилу та віддаленості сидіння від ручок пристрою.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів математичного аналізу (SPSS 16, Microsoft Excel). Визначали показники описової статистики: середнє арифметичне, розмах вибірки, середнє квадратичне відхилення, стандартну похибку та коефіцієнт варіації. Результати дослідження були представлені у вигляді: «середнє арифметичне значення (M)±стандартна похибка середнього (m)». Для оцінки достовірності результатів дослідження використовували t-критерій Стьюдента [15].

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами антропометричних та фізіометричних вимірювань зріст дівчат, в середньому, становив 164,43±0,86 см, а маса тіла – 56,36±2,23 кг. Окружність грудної клітини в стані спокою становила 84,86±1,57 см, на вдиху – 89,57±1,49 см і 82,5±1,57 см – відповідно на видиху. Середнє значення життєвої ємності легень дорівнювало 3457,14±101,93 мл, кистьової динамометрії – 23,36±1,02 кг, станової динамометрії – 63,57±3,53 кг.

Аналіз результатів дослідження перебігу надповільних процесів у головному мозку показав, що у вихідному стані величина ОП коливалась від 10 до 59 мВ, що свідчило про оптимальний вихідний рівень у більшості спортсменок перед виконанням роботи. В стані відносного м'язового спокою середні значення омега-потенціалу (21–40 мВ) були виявлені у 79 % спортсменок, високі (41–60 мВ) − у 14 % і низькі (до 20 мВ) – у 7 % обстежених.

При дослідженні динаміки ОП у обстежених дівчат після виконання функціональної проби в одне присідання на 30 с було зареєстровано підвищення показників у зоні від +10 до +25 для 2 (14,02 %) спортсменок, що відображало стан перехідного напруження (активації) хемообмінних процесів. У 6 (42,86%) спортсменок спостерігалось коливання показників ОП в межах від +26 до +50 %, тобто розвивався стан напруження ХОП. Високу реактивність (більше +50 %) було відмічено у 5 (35,71 %) спортсменок, що вказувало на перенапруження хемообмінних процесів регуляції. У одному випадку було зареєстровано зниження рівня показників ОП (менше 10 %), що в свою чергу свідчило про виснаження механізмів регуляції (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Зміна омега-потенціалу у спортсменок, що спеціалізуються в карате, при виконанні функціональної проби в одне присідання (n=14)

Показники	Вихідний стан	ХОП, мВ	НГП, мВ	ГП, мВ
		30 с	3 хв	5 хв
R	49	56	37,25	29,8
M	36,64	46,07	28,2	26,8
δ	15,61	17,83	11,8	9,51
m	9,76	14,67	8,99	8,55
V, %	42,6	8,7	1,84	5,49

Примітки: ХОП – хемообмінні, НГП – нейрогуморальні, ГП – гормональні процеси.

На третій хвилині реєстрації омега-потенціалу у 7 (50 %) спортсменок було відмічено зниження показника (–25 %), що відображало адекватні реакції нейрогуморальних процесів організму. У 3 (21,4 %) спортсменок рівень ОП залишився в межах вихідних показників, що вказувало на стан напруження НГП. В окремих випадках спостерігалося підвищення досліджуваних показників до +50 % у трьох (21,4 %) спортсменок та більше +50% – в одній (7,1 %) спортсменки, що характерно для стану перенапруження нейрогуморальних процесів регуляції організму.

За результатами вивчення омега-потенціалу на 5 хв відновлення можна характеризувати зміни гормональних процесів в організмі. Так, у 17 % спортсменок показники ОП, і, відповідно, інтенсивність

гормональних процесів, відповідали нормі. У 6 (43 %) обстежених спостерігався майже сталий ступінь напруження гормональних процесів, про що свідчила незмінність надповільних біоелектричних процесів, які залишалися на вихідному рівні і характеризували їх ареактивність. Ще у однієї спортсменки (7 %) зафіксовано підвищення значення омега-потенціалу на +50 %, що вказувало на стан перенапруження гормональної регуляції. Зниження рівня ОП від вихідних показників на 5–12 % спостерігалось у трьох (21 %) спортсменок і оцінювалося як ослаблення функцій наднирників у результаті тривалих тренувань. Зниження величин досліджених показників до 20–40 % було встановлено у 7–14 % випадів, що свідчило про швидке настання стомлення, зниження витривалості внаслідок виснаження регуляторних механізмів і корелювало з низькою фізичною працездатністю (див. **табл. 1**).

Отримані дані значень омега-потенціалу при тестуванні в одне присідання свідчать, на жаль, лише про поодинокі випадки адекватних реакцій у відповідь на функціональне навантаження та оптимальний варіант включення адаптивних систем організму. У більшості спортсменок після виконання роботи в одне присідання спостерігалося порушення хемообмінних, нейрогуморальних і гормональних функцій. За таких станів, які практично відповідають 3-й фазі розвитку стресу за класифікацією Г. Сельє, організм не справляється з фізичними і психічними навантаженнями, відбувається перенапруження адаптаційних процесів, яке може призвести до виснаження регуляторних механізмів та переходу у стан хронічного перенапруження або навіть у патологічну його форму – перетренованість [5, 6, 7, 8].

Відстеження динаміки омега-потенціалу дозволяє виявити індивідуальні для кожного спортсмена відмінності між коливаннями значень потенціалу і встановити і оцінити діапазон його змін в умовах дозованих навантажень [1, 7, 11, 13]. Рівень омега-потенціалу, як інтегрального показника функціонального стану організму в цілому і головного мозку, зокрема, які отримані в групі спортсменок, що спеціалізуються у карате, у стані відносного спокою перед виконанням велоергометричного навантаження характеризувався високими значеннями у 57 % спортсменок; водночас у 43 % обстежених дівчат вони, навпаки, були знижені. Особливості динаміки ОП, відмічені протягом виконання першої чверті велоергометричної проби, довели підвищення досліджуваних показників в середньому на 7,1 %, що свідчило про перші ознаки стомлення у 4 (28,6 %) дівчат, стан перехідного напруження у 7 (50 %) спортсменок і напруження процесів регуляції − у 3 (21,4%) (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Зміна омега-потенціалу спортсменок, що спеціалізуються в карате, при виконанні дозованого фізичного навантаження з реверсом (M±m, n=14)

Періоди вимірювання	Значення омега-потенціалу, мВ
В стані відносного м'язового спокою	44,71±11,96
При виконанні 25 % велоергометричної проби	47,9±12,82
При виконанні 50 % велоергометричної проби (реверс)	12,9±6,43*
При виконанні 75 % велоергометричної проби	48,5±12,97
Після виконання велоергометричної проби (перші 10 с)	16,2±7,3*
На 2 хв відновного процесу	39,9±10,7
На 5 хв відновного процесу	30,2±8,08

Примітка: * – вірогідність відмінностей (p<0,05) відносно до даних у стані спокою.

Під час реверсу (ЧСС=150–155 уд/хв) відбулося достовірне зниження показників ОП на 71,2 %. Індивідуальний аналіз показав, що зміна значень відповідала оптимальному стану у 5 (35,7 %) обстежуваних; стан перехідного напруження хемообмінних, нейрогуморальних і гормональних процесів було зафіксовано у 64,3 % спортсменок. При виконанні 75 % навантаження за замкнутим циклом (з реверсом) у 42,9 % спортсменок спостерігалося напруження процесів регуляції. Під кінець тестування за допомогою велоергометричного навантаження було зареєстровано достовірне зниження показників ОП відносно вихідного стану на 63,8 %, при цьому високе напруження хемообмінних, нейрогуморальних і гормональних процесів спостерігалося у 21,4 % спортсменок. На другій і, особливо, на п'ятій хвилині відновлення, зафіксовано зниження величини ОП в межах 10,6–32,5 %, що свідчить про розвиток перенапруження адаптивних механізмів організму.

Слід відмітити, що протягом виконання велоергометричного навантаження і часу відновного процесу кількість спортсменок із негативною динамікою ОП постійно збільшувалась. За цих умов зростала й глибина порушень. Отже, отримані дані відображають значне напруження функцій регулюючих і виконавчих систем організму спортсменок у відповідь на фізичне навантаження. Результати аналізу отриманих даних вказує, що у спортсменок, які спеціалізуються в карате, відбувається виражена реакція ЦНС: погіршуються основні нервові процеси і стан регуляторних механізмів мозку, які супроводжуються достовірними змінами надповільних БЕП. Вищезазначені факти свідчать про більш виражену реалізацію функціональних можливостей центральної нервової системи спортсменок

в ході виконання дозованого фізичного навантаження за замкнутим циклом (з реверсом) [1, 7, 8].

Висновки. Тестування спортсменок, які професійно займаються карате, із використанням функціональної проби в одне присідання за зміною середньогрупових показників омега-потенціалу виявило порушення хемообмінних, нейрогуморальних і гормональних процесів. Вивчення індивідуальних даних свідчать, що у більшості обстежених відмічаються ті чи інші порушення означених систем.

Динаміка надповільних біоелектричних процесів головного мозку дівчат-каратисток в ході тестування з використанням велоергометричного навантаженням за замкнутим циклом (з реверсом) характеризується стійким зниженням омега-потенціалу протягом всього тестування, що відображає перенапруження регуляторних механізмів і глибоку мобілізацію функціональних можливостей. Відновлення рівня омега-потенціалу до вихідного рівня на 5-й хвилині післяробочого періоду не відбувається.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним є проведення дослідження надповільних біоелектричних процесів у спортсменок, що спеціалізуються в карате, протягом тренувальних і змагальних навантажень в різні періоди річного макроциклу, а також визначення статевих особливостей динаміки омега-потенціалу на різних етапах онтогенезу.

References

1. Coyne JOC, Coutts AJ, Fomin R, French DN, Newton RU, Haff GG. Heart Rate Variability and Direct Current Measurement Characteristics in Professional Mixed Martial Arts Athletes. *Sports.* 2020 July; 8(8): 109. PMID: 32751748. PMCID: PMC7466710. doi: 10.3390/sports8080109
2. Kupperman N, DeJong AF, Alston P, Hertel J, Saliba SA. Athlete Workloads During Collegiate Women's Soccer Practice: Implications for Return to Play. *J Athl Train.* 2021 Mar 1; 56(3): 321-330. PMID: 33150376. doi: 10.4085/205-20
3. Russell JL, McLean BD, Impellizzeri FM, Strack DS, Coutts AJ. Measuring Physical Demands in Basketball: An Explorative Systematic Review of Practices. *Sports Med*. 2021 Jan; 51(1): 81-112. PMID: 33151481. doi: 10.1007/s40279-020-01375-9
4. Simpson MJ, Jenkins DG, Scanlan AT, Kelly VG. Relationships Between External- and Internal-Workload Variables in an Elite Female Netball Team and Between Playing Positions. *Int J Sports Physiol Perform*. 2020 Mar 12; 15(6): 841-846. PMID: 32163926. doi: 10.1123/ijspp.2019-0619
5. Tregubova MV, Tarasov SS, Abramov DS. Nadyozhnost i urovni funktsionalnoy gotovnosti sportsmenov-yuniorov k etapu sportivnogo sovershenstva [Reliability and levels of functional readiness of junior athletes to the stage of sports excellence]. *Nauch. obozrenie*. 2014; 8: 151-153. [Russian]
6. Halson SL. Monitoring training load to understand fatigue in athletes. *Sports Med*. 2014 Nov; 44: 139-147. PMID: 25200666. PMCID: PMC4213373. doi: 10.1007 / s40279-014-0253-z
7. Heishman AD, Curtis MA, Saliba E, Hornett RJ, Malin SK, Weltman AL. Noninvasive Assessment of Internal and External Player Load: Implications for Optimizing Athletic Performance. *J Strength Condition Res*. 2018 May; 32(5): 1280-1287. PMID: 29373427. doi: 10.1519/JSC.0000000000002413
8. Wehbe G, Gabbett T, Dwyer D, McLellan C, Coad S. Monitoring neuromuscular fatigue in team-sport athletes using a cycle-ergometer test. *Int J Sports Physiol Perform*. 2015 Apr; 10: 292-297. PMID: 25115142. doi: 10.1123 / ijspp.2014-0217
9. Gibatullin TV. Omega-potentsial v izuchenii mekhanizmov adaptatsii organizma [Omega potential in the study of the mechanisms of adaptation of the organism]. *Fiziologiya cheloveka*. 2002; 8(3): 198-203. [Russian]
10. Shafieva LN. Ispolzovanie omegametrii v otsenke stressornoy neustoychivosti organizma [The use of omegametry in the assessment of stress instability of the organism]. *Problemnye voprosy fiziologii i psikhologii*. Ufa; 2008. p. 149-151. [Russian]
11. Ilyukhina V, Sychev A, Shcherbakova N, Baryshev G, Denisova V. The omega-potential: A quantitative parameter of the state of brain structures and of the individual: II. Possibilities and limitations of the use of the omega-potential for rapid assessment of the state of the individual. *Hum Physiol*. 1982 Sep-Oct; 8: 328-339. PMID: 7185744
12. Sychev AG, Shcherbakov NI, Baryshev GI. Metodika registratsii kvaziustoychivoy raznosti potentsialov s poverkhnosti golovy [Technique for recording a quasi-stable potential difference from the surface of the head]. *Fiziologiya cheloveka*. 1980; 1: 178-180. [Russian]
13. Ilyukhina V, Zabolotskikh I. Physiological basis of differences in the body tolerance to submaximal physical load to capacity in healthy young individuals. *Hum Physiol*. 2000 May; 26: 330-336. PMID: 10905039. doi: 10.1007/BF02760195
14. Davidenko DN, Andrianov VP, Yakovlev GM, Lesnoy NK. Metodika otsenki funktsionalnykh rezervov organizma pri ispolzovanii nagruzochnoy proby po zamknutomu tsiklu izmeneniya moshchnosti [Methodology for assess-

ing the functional reserves of the body using a stress test in a closed cycle of power change]. *Puti mobilizatsii funktsionalnykh rezervov sportsmena*. Leningrad: GDOIFK; 1984. 35-41. [Russian]

15. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel: 2-e izd.* [Statistical Methods in Life Sciences Research Using Excel: 2th ed.]. K: MORION; 2001. 408 s. [Russian]

УДК 612.82+61-057.874

ВОЗМОЖНОСТИ ОМЕГАМЕТРИИ В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СПОРТСМЕНОК, СПЕЦИАЛИЗИРУЮЩИХСЯ В КАРАТЭ

Филипцова Е. А., Орлик Н. А., Босенко А. И.

Резюме. *Цель* – исследовать особенности изменений общего функционального состояния головного мозга спортсменок высокой квалификации, специализирующихся в каратэ, по показателям омега-потенциала и оценить адаптационные возможности центральной нервной системы во время физической нагрузки.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 14 спортсменок высокого уровня подготовленности в возрасте 17–22 лет – представительниц Одесской областной федерации каратэ. Определение динамики сверхмедленных биоэлектрических процессов мозга (БЭП), а именно омега-потенциала (ОП), проводили по методике А. Г. Сычева с соавторами (1980) в состоянии покоя, после выполнения пробы в одно приседание, во время дозированной физической нагрузки по замкнутому циклу (с реверсом) и в период восстановления после выполнения работы.

Результаты. По результатам антропометрических и физиометрических измерений, рост исследованных девушек, специализирующихся в каратэ, в среднем, составлял 164,43±0,86 см, а масса тела – 56,36±2,23 кг. Окружность грудной клетки в состоянии покоя составляла 84,86±1,57 см, на вдохе – 89,57±1,49 см, на выдохе – 82,5±1,57 см. Среднее значение жизненной емкости легких равнялось 3457,14±101,93 мл, кистевой динамометрии – 23,36±1,02 кг, становой динамометрии – 63,57±3,53 кг.

Анализ результатов исследования сверхмедленных процессов головного мозга показал, что в исходном состоянии величина ОП колебалась от 10 до 59 мВ, что свидетельствовало об оптимальном исходном уровне у большинства спортсменок перед выполнением работы. В состоянии относительного покоя средние значения омега-потенциала (21–40 мВ) были обнаружены у 79% обследованных девушек, высокие (41–60 мВ) и низкие (до 20 мВ) – в 14% и 7%, соответственно.

Результаты исследований динамики ОП при тестировании в одно приседание свидетельствуют о единичных случаях адекватных реакций и оптимального включения адаптивных систем организма на функциональную нагрузку. У большинства спортсменок после выполнения теста в одно приседание наблюдалось нарушение хемообменных, нейрогуморальных и гормональных процессов.

Особенности динамики омега-потенциала, которые отмеченые при выполнении дозированной физической нагрузки по замкнутому циклу (с реверсом), указывают на постепенное снижение исследуемых показателей относительно исходного состояния при выполнении велоэргометрической нагрузки, особенно в период реверса (ЧСС = 150–155 уд / мин) и под конец тестирования. При этом увеличивалась и глубина сдвигов, что отражает значительное напряжение ЦНС и других систем организма спортсменок в ответ на физическую нагрузку. После выполнения работы на 2-й и 5-й минутах отдыха не зафиксировано восстановление показателей сверхмедленных биоэлектрических процессов к исходному уровню, что свидетельствует о развитии перенапряжения адаптивных механизмов.

Выводы. Тестирование квалифицированных спортсменок, специализирующихся в каратэ, с помощью функциональной пробы, проведенной в одно приседание, по данным среднегрупповых показателей омега-потенциала указывало на нарушения хемообменных, нейрогуморальных и гормональных процессов. Изучение индивидуальных данных свидетельствует, что у большинства обследованных отмечаются различные нарушения указанных систем организма.

Динамика сверхмедленных биоэлектрических процессов головного мозга спортсменок в ходе тестирования с использованием велоэргометрической нагрузки по замкнутому циклу (с реверсом) характеризуется устойчивым снижением омега-потенциала на протяжении всего тестирования, что указывает на перенапряжение регуляторных механизмов и глубокую мобилизацию функциональных возможностей. Восстановление уровня омега-потенциала к исходному уровню на 5-й минуте послерабочего периода не происходит.

Ключевые слова: физическая нагрузка, сверхмедленные биоэлектрические процессы, омега-потенциал, функциональные возможности центральной нервной системы.

UDC 612.82+61-057.874

Possibilities of Omegametry in the Assessment of the Functional Condition of Female Athletes Specializing in Karate

Filiptsova K. A., Orlyk N. A., Bosenko A. I.

Abstract. *The purpose of the study* was to investigate the peculiarities of changes in the general functional condition of the brain of highly qualified female athletes specializing in karate, in terms of omega potential indicators and to assess the adaptive capability of the central nervous system during physical load.

Materials and methods. The study involved 14 highly qualified female athletes aged 17-22 years – representatives of the Odessa Regional Karate Federation. Determination of the dynamics of infraslow bioelectrical processes of the brain, namely omegapotential, was carried out according to the method of O. G. Sychov et al. (1980) at rest, after performing a test in one squat, with dosed physical load in a closed cycle (with reverse) and during the recovery period after exercise.

Results and discussion. According to the results of anthropometric and physiometric measurements, the height of the studied girls specializing in karate, on average, was 164.43±0.86 cm, and body weight – 56.36±2.23 kg. The thorax circumference at rest was 84.86±1.57 cm, at the inhale – 89.57±1.49 cm, at the exhale – 82.5±1.57 cm. The average value of vital capacity of the lungs was 3457.14±101.93 ml, wrist dynamometry – 23.36±1.02 kg, back dynamometry – 63.57±3.53 kg.

The analysis of the results of the study of infraslow brain processes showed that in the initial state the omega potential value ranged from 10 to 59 mV, which indicated the optimal baseline level in most female athletes before exercise. In the state of relative rest, the average omega potential values (21-40 mV) were found in 79% of the surveyed girls, high (41-60 mV) and low (up to 20 mV) – in 14% and 7%, respectively.

The results of study of omega potential dynamics when tested in one squat indicate isolated cases of adequate responses and optimal activation of adaptive systems of the body to the functional load. In most female athletes, the violation of chemo-metabolic, neurohumoral and hormonal processes were observed after performing the test of one squat.

The peculiarities of omega-potential dynamics, which were noted during the performance of dosed physical load in a closed cycle (with reverse), indicate a gradual decrease in the studied indicators relative to the initial state during the performance of bicycle ergometric load, especially during the period of reverse (heart rate = 150-155 beats / min) and at the end of testing. At the same time, the depth of shifts also increased, which reflects the significant tension on the central nervous system and other body systems of female athletes in response to physical load. After performing exercise at the 2nd and 5th minutes of rest, no recovery of infraslow bioelectrical processes to the initial level was recorded, which indicates the development of overstrain of adaptive mechanisms.

Conclusion. Testing of qualified female athletes specializing in karate, using a functional test conducted in one squat, according to the data of average group indicators of omega potential revealed a violation of chemo-metabolic, neurohumoral and hormonal processes. The study of individual data shows that in most of the surveyed there are various violations of these body systems.

The dynamics of infraslow bioelectrical processes in the brain of female athletes during testing using bicycle ergometric load in a closed cycle (with reverse) is characterized by a steady decrease in omega potential throughout the test, which reflects the overstrain of regulatory mechanisms and deep mobilization of functional capabilities. The restoration of the level of omega potential to the initial level at the 5th minute of the post-exercise period does not occur.

Keywords: physical load, infraslow bioelectrical processes, omega potential, functional capabilities of the central nervous system.

ORCID and contributionship:

Kateryna A. Filiptsova : 0000-0003-4385-7090 [A,B,D,F]

Nadiia A. Orlyk : 0000-0003-0144-6576 [B,C,F]

Anatolii I. Bosenko : 0000-0003-3472-0412 [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
Kateryna A. Filiptsova
South Ukrainian National Pedagogical University named after K. D. Ushynsky,
Department of Biology and Healthcare
26, Staroportofrankivska Str., Odesa 65020, Ukraine
tel: +380667921848, e-mail: kafil-dana@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

МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПІДГОТОВКИ СПОРТСМЕНІВ

DOI: 10.26693/jmbs06.05.445
UDC 613.72+662.215.2: 796.077.5
Gunina L. M.[1], Milashius K. M.[2], Chernozub A. A.[3], Danylchenko S. I.[3], Voitenko V. L.[4]

Improving the Training of Qualified Athletes-Students by Modern Nutritiological Technologies

[1]Olympic Institute of National university of physical training and sport of Ukraine, Kyiv, Ukraine
[2] Vytautas Magnus University, Kaunas, Lietuva
[3] Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine
[4] Medical Institute of Sumy State Univercity, Sumy, Ukraine

Currently, a significant part of highly qualified athletes are students of higher educational institutions at the same time, which manifests itself not only in an ultra-high level of physical activity, but also in significant psycho-emotional stress. Therefore, the search and introduction of modern technologies in the process of sports training, including pharmacological, hygienic, rehabilitation, etc. are continuing. An essential place among such technologies is occupied by a comprehensive methodology of nutrition-metabolic support of the training process, built on the principles of evidence-based medicine and using the latest achievements of laboratory and functional diagnostics, biochemistry and pharmacology.

The purpose of the study is the formation of ideas about the necessity, validity and effectiveness of nutritive-metabolic support of the process of sports training of students of higher education institutions.

Nutrition-metabolic support is part of a sporting nutritiology that possesses all the features of basic science – terms, definitions, and at the same time has great practical significance, helping to form relevant and well-grounded programs of nutrition-metabolic support of the training and competitive process of athletes, as well as to contribute to preservation the health and quality of life of athletes. This position is particularly important in student sports, where the body of an athlete is exposed to additional stressors due to the complexity of the need for a rational and effective combination of the educational and training process of highly qualified athletes.

Conclusion. The applied nutritive-metabolic technologies such as methods of metabolic support of motor activity should take into account the specialization and qualifications of athletes, their gender-age characteristics and should be applied depending on the training period and the orientation of the loads. In connection with the improvement and tightening of doping control, it is extremely important that sports nutrition products and special nutritional supplements that are widely used to optimize the functional state of the athlete's body and maintain their health and quality of life do not contain substances related to the World Anti-Doping Agency Prohibited List, while ensuring a pronounced ergogenic effect.

Keywords: sports of the highest achievements, student-athletes, sports nutritiology, functional sports nutrition products, supplements.

Research relation to the programs, plans, and department themes. The work was carried out within the framework of the research work of the National University of Physical Education and Sport of Ukraine «Health-saving technologies of stimulating the working capacity of qualified athletes» (state registration number 0114U001532).

Introduction. In modern difficult conditions of university education and at the same time the participation of many students in the process of sports training, the problem of optimization and maintenance of the functional state of the body acquires special significance. Various factors can be used to solve this problem, primarily out-of-training – rehabilitation technologies, hypoxic trainings, pharmacological programs and support of nutrient composition of the diet. Because of the minimal toxicity to the organism, it is the optimization of diet and the use of special food additives that take the most important place in improving the training of athlete students [1, 2].

The purpose of the work is the formation of ideas about the necessity, validity and effectiveness

of nutritive-metabolic support of the process of sports training of students of higher education institutions.

Methods of research – review and systematization of existing scientific literature data on the issue under study.

Results. Sports nutrition as a science (sport nutrition science) is an integral part of clinical nutrition and deals with all aspects of the influence of food (nutrition) and its components (nutrients) on human life and health, active in sports, adaptation of the regime (diet) nutrition to changing conditions in everyday life, training and competition to maximize physical fitness, and the processes by which the athlete consumes, absorbs, transports, disposes and excretes all components of the diet [3].

The objectives of sports nutrition are the development, study and practical introduction of sports nutrition products in order to enhance the adaptation to excessive physical activity, accelerate the recovery and preservation of the health of athletes, and one of the main tasks of this discipline is to identify and correct the factors limiting the physical working capacity of athletes.

Methods of nutritional support for motor activity should take into account the specialization and qualifications of athletes, their gender and age characteristics and should be applied depending on the period of preparation and the orientation of the loads. In connection with the improvement and tightening of doping control, it is extremely important that sports nutrition products and nutritional supplements (NS), or earlier biologically active additives (BAA) widely used in sports, do not contain substances related to the WADA Prohibited List, while providing pronounced ergogenic effect [4].

Unfortunately, many questions of individualized nutritional, as well as pharmacological, support of sports activity and improvement of physical working capacity all over the world are «carefully guarded secret» which explains the current lack of reliable and objective information in the special literature [5].

At present, the system of training in sport, especially of the highest achievements, is characterized by exceptionally high training and competitive loads accompanied by a high level of emotional stress. Many Olympic champions are students of higher education institutions and students of the Olympic Reserve Higher Schools. Undoubtedly, the combination of educational and training process imposes a much greater responsibility on the athlete and creates an additional number of stressors in the body. It is quite natural that such high loads are the most powerful factor in mobilizing the organism's functional reserves, stimulating intensive adaptation processes, increasing stamina, strength, speed abilities and, naturally, the growth of sports results. At the same time, an important role in increasing physical working capacity, preventing fatigue and accelerating recovery processes after physical activity belongs to rational nutrition and the reasonable use of special means of nutritional support.

Therefore, modern sport of the highest achievements, and student sport is no exception, is characterized by the increasing role of dietary factors in the system of means and methods ensuring the high level of working ability of an athlete throughout his career. The change in the structure of the training process required special attention to the issues of nutrition organization at different stages of the annual training cycle and during the competition. The introduction of two- and three-time training significantly changed the diet of highly qualified athletes, and the improvement of training methods led to a significant increase in the energy consumption of the organism. The identification of metabolic characteristics in the process of assimilation of nutrients at the cellular and sub-cellular level made it possible to determine the athlete's needs in individual components of the food ration, to determine their optimal ratios, necessary for increasing physical working capacity, accelerating the processes of adaptation to loads and the influence of negative environmental factors, and activating the processes of body recovery.

There was a need for adequate energy recovery by increasing the energy value of nutrition, which in turn led to the need of the creation of specialized food for athletes, the development of special food of greater nutritional value, as well as dietary (biologically active, food additives) as important dietary factors of ergogenic orientation [6]. Thus, in modern sports-medical science and practice, pharmacology and dietary science a new science has appeared – sports nutrition [7], which is still very young but of importance for the practice of training athletes, including improving the effectiveness of competitive activity and longevity, while maintaining the health and quality of life of athletes in our opinion, it is difficult to overestimate.

It is now well established that scientifically sound, literate, individualized use of macro, micro and pharmaceuticals can optimize human capabilities, increase the strength of muscle contraction, general and special endurance of both in professional and amateur athletes.

The nutritive-metabolic support (NMS) strategy is an alternative to «rigid», and sometimes prohibited, pharmacology, and is based on the principle of «gradual but steady formation of directed metabolic changes in the organism, improving the physical form of a person». This approach is similar to the modern approach in clinical nutritiology, where a definition of «nutritive-metabolic therapy» already exists [8]. As emphasized by the authors [9, 10], «*numerous studies allow us to state that the existing malnutrition is a*

slower recovery, the threat of various complications, a longer hospital stay, higher costs for the treatment and rehabilitation of patients, as well as their higher lethality». Nutritive-metabolic support is now an integral part of basic or (more often) adjuvant therapy of most diseases and pathological states (syndromes).

For the field of sports nutrition, carefully selected by composition, adapted by frequency and duration of application in a particular sport, individualized by the NMS in combination with a balanced basic diet (food ration) is able to create metabolic conditions for the expression of the body's maximum physical and mental abilities, avoiding development of protein-energy and substrate insufficiency, increased risk of injury and delayed recovery. In the actual conditions of sport of the highest achievements, including student elite sports, as studies have shown, energy deficiency (negative difference between energy input and consumption) occurs on average in 43% of the representatives of most sports, contributing to the formation of negative metabolic changes, slow recovery, lower sports performance and high risk of injury.

New nutrition strategies are based on product-specific effects on signaling and metabolic cell pathways that provide muscle strength, and power, endurance, rapid recovery of water-electrolyte, protein, carbohydrate and fat metabolism after loading in all sports, which will help qualified students-athletes to achieve competitive results while maintaining health and quality of life.

Conclusion. Thus, the application of modern nutritional technologies makes it possible to successfully combine the educational process with the strenuous process of sports training, while contributing to the optimization of the functional state of the organism, maintaining health and achieving a highly competitive outcome.

The prospects for further research lie in the assessment of safety and in the study of the effectiveness of various diets and special food supplements in the training of student athletes.

References

1. Pilis K, Stec K, Pilis A, Mroczek A, Michalski C, Pilis W. Body composition and nutrition of female athletes. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2019;70(3):243−251. PMID: 31515983. doi: 10.32394/rpzh.2019.0074
2. Harty PS, Zabriskie HA, Erickson JL, Molling PE, Kerksick CM, Jagim AR. Multi-ingredient pre-workout supplements, safety implications, and performance outcomes: a brief review. *J Int Soc Sports Nutr.* 2018;15(1):41. PMID: 30089501 PMCID: PMC6083567. doi: 10.1186/s12970-018-0247-6
3. Dmitriev AV, Gunina LM. *Fundamentals of Sports Nutrition*. SPb: Izd-vo «Russkiy yuvelir»; 2018. 560 p.
4. Dmitriev AV, Gunina LM. *Sports Nutrition*. M: Izd-vo «Sport»; 2020. 639 p.
5. Dmitriev Alexander, Gunina Larisa. Sports nutrition: science and practice of implementation in the aspect of improving performance and maintaining the health of athletes. IOC Consensus. *Nauka v olimpiyskom sporte.* 2018;(2): 70–80. doi: 10.32652/olympic2018.2_6
6. Mankowski RT, Anton SD, Buford TW, Leeuwenburgh C. Dietary Antioxidants as Modifiers of Physiologic Adaptations to Exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47(9):1857−1868. PMID: 25606815. PMCID: PMC4690615. doi: 10.1249/MSS.0000000000000620
7. Busquets-Cortés C, Capó X, Martorell M, Tur Josep A, Sureda Antoni, Pons Antoni. Training Enhances Immune Cells Mitochondrial Biosynthesis, Fission, Fusion, and Their Antioxidant Capabilities Synergistically with Dietary Docosahexaenoic Supplementation. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 2016: 8950384. PMID: 27698953. PMCID: PMC5028859. doi: 10.1155/2016/8950384
8. Dmitriev AV, Kalinchev AA. *Pharmaconutrients in sports medicine*. M: Izd-vo «Binom»; 2017. 280 p.
9. Luft VM, Afonchikov VS, Dmitriev AV. *Clinical Nutrition Guide*. Luft VM, Ed. SPb: «Art-Ekspress»; 2016. 484 p.
10. Luft VM, Dmitriev AV. The concept of "Rapid Metabolic Optimization" in the preoperative preparation of patients in abdominal surgery (review). *Hirurgiya. Zhurnal imeni NI Pirogova.* 2017;(10):65–7.1 PMID: 29076485. doi: 10.17116/hirurgia20171065-71

УДК 613.72+662.215.2: 796.077.5

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОДГОТОВКИ КВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ-СТУДЕНТОВ С ПОМОЩЬЮ СОВРЕМЕННЫХ НУТРИЦИОЛОГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Гунина Л. М., Милашюс К. М., Чернозуб А. А., Данильченко С. И., Войтенко В. Л.

Резюме. В настоящее время значительная часть высококвалифицированных спортсменов является одновременно студентами высших учебных заведений, что проявляется не только в сверхвысоком уровне физических нагрузках, но и значительном психоэмоциональном напряжении. Поэтому поиски и внедрение в процесс спортивной подготовки современных технологий, включая фармакологические,

гигиенические, реабилитационные и др., постоянно продолжаются. Существенное место среди таких технологий занимает комплексная методология нутритивно-метаболической поддержки тренировочного процесса, построенная на принципах доказательной медицины и использующая самые последние достижения лабораторной и функциональной диагностики, биохимии и фармакологии. Нутритивно-метаболическая поддержка является частью спортивной нутрициологии, которая обладает всеми чертами фундаментальной науки – терминами, понятиями определениями, и одновременно имеет большую практическую значимость, помогая как формировать актуальные и обоснованные программы нутритивно-метаболической поддержки тренировочного и соревновательного процесса спортсменов, так и способствовать сохранению здоровья и качества жизни спортсменов. Особую важность это положение обретает в студенческом спорте, где на организм спортсмена воздействуют дополнительные стрессорные факторы, обусловленные сложностями необходимости рационального и эффективного сочетания учебного и тренировочного процесса спортсменов высокой квалификации. Применяемые нутритивно-метаболические технологии как методы метаболической поддержки двигательной активности должны учитывать специализацию и квалификацию спортсменов, их поло-возрастные особенности и применяться в зависимости от периода подготовки и направленности нагрузок. В связи с совершенствованием и ужесточением допинг-контроля крайне важно, чтобы продукты спортивного питания и специальные пищевые добавки, широко применяемые для оптимизации функционального состояния организма спортсмена поддержания его здоровья и качества жизни, не содержали веществ, относящихся к Запрещенному списку WADA, при этом обеспечивая выраженный эргогенный эффект.

Ключевые слова: спорт высших достижений, студенты-спортсмены, спортивная нутрициология, функциональные продукты спортивного питания, специальные пищевые добавки.

УДК 613.72+662.215.2: 796.077.5

ВДОСКОНАЛЕННЯ ПІДГОТОВКИ КВАЛІФІКОВАНИХ СПОРТСМЕНІВ-СТУДЕНТІВ ЗА ДОПОМОГОЮ СУЧАСНИХ НУТРИЦІОЛОГІЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Гуніна Л. М., Мілашюс К. М., Чернозуб А. А., Данильченко С. І., Войтенко В. Л.

Резюме. В даний час значна частина висококваліфікованих спортсменів є одночасно студентами вищих навчальних закладів, що проявляється не тільки у надвисокому рівні фізичних навантаженнях, але і значному психоемоційному напруженні. Тому пошуки й впровадження в процес спортивної підготовки сучасних технологій, включаючи фармакологічні, гігієнічні, реабілітаційні та ін., постійно тривають. Вагоме місце серед таких технологій займає комплексна методологія нутритивно-метаболічної підтримки тренувального процесу, яка побудована на принципах доказової медицини, і використовує найостанніші досягнення лабораторної та функціональної діагностики, біохімії і фармакології. Нутритивно-метаболічна підтримка є частиною спортивної нутриціології, яка володіє як усіма рисами фундаментальної науки − термінами, поняттями, визначеннями, водночас має велику практичну значущість, допомагаючи як формувати актуальні і обґрунтовані програми нутритивно-метаболічної підтримки тренувального і змагального процесу спортсменів, так і сприяти збереженню здоров'я та якості життя спортсменів. Особливу важливість це положення знаходить в студентському спорті, де на організм спортсмена впливають додаткові стресові фактори, обумовлені складностями необхідності раціонального та ефективного поєднання навчального і тренувального процесу спортсменів високої кваліфікації. Нутритивно-метаболічні технології як методи метаболічної підтримки рухової активності повинні враховувати спеціалізацію і кваліфікацію спортсменів, їх статево-вікові особливості й застосовуватися з урахуванням періоду підготовки і спрямованості навантажень. У зв'язку з удосконаленням і посиленням допінг-контролю вкрай важливо, щоб продукти спортивного харчування та спеціальні харчові добавки, які широко застосовуються для оптимізації функціонального стану організму спортсмена підтримки його здоров'я та якості життя, не містили речовин, що належать до Забороненого списку WADA, й при цьому забезпечували виражений ергогенний ефект.

Ключові слова: спорт вищих досягнень, студенти-спортсмени, спортивна нутриціологія, функціональні продукти спортивного харчування, спеціальні харчові добавки.

ORCID and contributionship:
Larisa M. Gunina : 0000-0003-2107-0983[A,B,C,E,F]
Kazys Milashus : 0000-0002-1109-7421[C,E,F]
Andrii A. Chernozub : 0000-0001-6293-8422 [C,D,F]
Svitlana I. Danylchenko : 0000-0001-5312-0231[C,D,F]
Valentina L. Voitenko : ORCID: 0000-0002-3911-8116 [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
Larisa M. Gunina
National Ukrainian University of Physical Education and Sports,
Olympic Institute
15 A, Goloseevsky Ave., apt. 88, Kyiv 03039, Ukraine
tel. +380996063251, e-mail: gunina.sport@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/jmbs06.05.450
УДК 796:615.825:616.721.6
Одинець Т. [1], Коломійченко О. [2]

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПІЛАТЕСУ ЯК ЗАСОБУ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ЖІНОК З ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФІЧНИМИ УРАЖЕННЯМИ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА

[1]Хортицька національна академія, Запоріжжя, Україна
[2]Державний заклад «Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К. Д. Ушинського», Одеса, Україна

Дегенеративно-дистрофічні ураження поперекового відділу хребта характеризуються системним багатофакторним перебігом та суттєво впливають на якість життя жінок. Найчастіше дегенеративно-дистрофічні захворювання хребта супроводжуються неврологічними проявами, больовими синдромами, схильні до затяжного перебігу та мають неодноразові рецидиви. Хронічний біль у хребті внаслідок захворювання дуже часто призводить до тимчасової або постійної втрати працездатності.

Мета: визначити особливості фізичної терапії щодо поліпшення функціонального стану хребта у жінок середнього віку з дегенеративно-дистрофічними ураженнями поперекового відділу хребта.

Матеріал та методи. В дослідженні було використано такі методи дослідження: теоретичний аналіз наукової та методичної літератури, емпіричні (визначення функціонального стану м'язів тулуба), педагогічний експеримент, методи математичної статистики. Дослідження проводилося на базі КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, м. Запоріжжя. В дослідження брало участь 28 жінок. Методом випадкової вибірки було сформовано основну групу та групу порівняння по 14 осіб у кожній, середній вік досліджуваних становив відповідно 40,44±1,25 та 41,60±1,14 років. Основна група займалася за розробленою програмою фізичної терапії із застосуванням засобів пілатесу, група порівняння - за програмою лікувальної гімнастики (загальнорозвивальної спрямованості) КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня». Дослідження функціонального стану м'язів тулуба було оцінено за такими тестами: час утримання бічного упору; утримання упору лежачи на передпліччях; статичне утримання тулуба; утримання тулуба під кутом 60˚; згинання і розгинання хребта.

Результати. За результатами підсумкового реабілітаційного обстеження встановлено, що в групі порівняння не вдалося зафіксувати вірогідного поліпшення функціонального стану м'язів тулуба та амплітуди хребта, водночас в основній групі такі зміни відбувалися за всіма досліджуваними показниками. Зокрема показник утримання бічного упору в основній групі вірогідно збільшився на 8,00 с (p <0,001), утримання упору лежачи на передпліччях – на 10,00 с (p <0,001), статичного утримання тулуба – на 9,5 с (p <0,05), утримання тулуба під кутом 60˚ - на 10,00 с (p <0,001), згинання хребта – на 3,00 см (p <0,01), розгинання хребта – на 5,00 см (p <0,01).

Висновки. Результати проведеного дослідження свідчать про те, що пілатес є ефективним засобом щодо поліпшення функціонального стану м'язів тулуба та амплітуди хребта, що підтвердилося вірогідно кращими показниками функціональних тестів основної групи порівняно з жінками групи порівняння.

Ключові слова: функціональний стан, пілатес, біль, хребет.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана відповідно до теми науково-дослідної роботи комунального закладу вищої освіти «Хортицька національна навчально-реабілітаційна академія» Запорізької обласної ради «Інклюзивний підхід до фізичної реабілітації на сучасному етапі розвитку системи охорони здоров'я в Україні», № державної реєстрації 0117U003039.

Вступ. Дегенеративно-дистрофічні ураження поперекового відділу хребта характеризуються системним багатофакторним перебігом, в розвитку якого провідну роль відіграють такі чинники: віковий, травматичний, імунологічний, спадковий, гормонально-ендокринний тощо. Найчастіше дегенеративно-дистрофічні захворювання хребта супроводжуються неврологічними проявами, проявляються больовими синдромами, схильні до затяжного перебігу та мають неодноразові рецидиви. Біль у хребті через дегенеративно-дистрофічні захворювання дуже часто вражає людей середнього віку, зокрема жінок, що призводять до тимчасової або постійної втрати працездатності. Для успішної корекції наявних порушень та попередження

розвитку застосовують різноманітні засоби фізичної терапії: терапевтичні вправи, масаж, плавання, засоби оздоровчого фітнесу [1-4]. Провідні наукові дослідження показують позитивний вплив засобів пілатесу на поліпшення сагітального профілю постави [5], функціонального стану м'язів стегна [6], статичної витривалості розгиначів тулуба [7], витривалості після пологів [8], зменшення болю [9, 10] та покращення якості життя жінок [11, 12] різного віку.

Разом із тим, теоретичний аналіз наукових праць дозволяє стверджувати, що проблема фізичної терапії жінок середнього віку з дегенеративно-дистрофічними ураженнями поперекового відділу хребта майже не вирішена, зокрема не визначено особливості впливу засобів пілатесу на поліпшення функціонального стану хребта у жінок середнього віку з дегенеративно-дистрофічними ураженнями поперекового відділу хребта.

Мета дослідження – визначити ефективність застосування пілатесу як засобу фізичної терапії щодо поліпшення функціонального стану хребта у жінок середнього віку з дегенеративно-дистрофічними ураженнями поперекового відділу хребта.

Методи та організація дослідження. Дослідження проводилося на базі КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, м. Запоріжжя. В дослідження брало участь 28 жінок. Методом випадкової вибірки було сформовано основну групу (ОГ) та групу порівняння (ГП) по 14 осіб у кожній, середній вік досліджуваних становив відповідно 40,44±1,25 та 41,60±1,14 років.

Основна група займалася за розробленою програмою фізичної терапії із застосуванням засобів пілатесу, група порівняння - за програмою лікувальної гімнастики (загальнорозвивальної спрямованості) КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня». Критеріями включення жінок у дослідження були: біль в попереково-крижовій ділянці без іррадіації в ногу, інтенсивність болю 4 бали за ВАШ і більше, тривалість болю 3 місяці і більше; згода на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були: наявність важкої соматичної патології, подагра, гострі стани, синдром кінського хвоста. Обстеження порушень життєдіяльності та болю проводилося двічі: на початку дослідження, а також наприкінці (через 1 місяць). Процедура дослідження проводилася відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації 2008 р. 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. Письмова згода була отримана від всіх учасниць дослідження.

Жінки групи порівняння займалися за програмою лікувальної гімнастики (загальнорозвивальної спрямованості) КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, основної – за розробленою програмою фізичної терапії, що передбачає обґрунтований вибір засобів і методів з урахуванням віку, особливостей болю та функціонального стану хребта. Заняття проводилися індивідуально 4 рази на тиждень по 40–50 хв.

Розроблена програма для жінок основної групи із застосуванням засобів пілатесу була спрямована на зміцнення глибоких м'язів-стабілізаторів тулуба без ударного та осьового навантаження, зменшення м'язового спазму шляхом розтягнення м'язів ураженого відділу хребта. Метою підготовчої частини заняття є відпрацювання нейтрального положення тіла, включення діафрагмального та грудного типів дихання, а також основних суглобів в роботу.

В основній частині заняття виконувалися базові вправи або їх модифікації, які допомагали пропрацювати основні групи м'язів, а також серії вправ, що раціонально поєднували спрямованість на силу і мобільність.

Заключна частина включала виконання вправ на поліпшення гнучкості, розслаблення та відновлення дихання.

В роботі було використано такі методи дослідження: теоретичний аналіз наукової та методичної літератури, емпіричні (визначення функціонального стану м'язів тулуба), педагогічний експеримент, методи математичної статистики.

Функціональний стан м'язів тулуба було оцінено за такими тестами:

1. Час утримання бічного упору (секунди). Цей тест застосовують для визначення рівня силової витривалості бічних м'язів тулуба. Вихідне положення – лежачи на правому боці, упор на передпліччі правої руки, ноги прямі, ступа лівої ноги попереду правої. Інша рука – схрещена на грудях. Положення упору потрібно утримати якнайдовше. Упор виконують на обидвох сторонах. Результат утримання в секундах (з точністю до 0,1 с). Між виконанням тесту на правому та лівому боці дається відпочинок тривалістю 1 хв.
2. Утримання упору лежачи на передпліччях (секунди). За допомогою цього тесту визначали рівень статичної силової витривалості м'язів тулуба. Жінки приймають положення лежачи на передпліччях, передпліччя на ширині плечей, ступні близько одна до одної проте не разом. Потрібно утримати положення якнайдовше, результат вимірюється у секундах з точністю до 0,1 с.

3. Статичне утримання тулуба. За допомогою цього визначали силу м'язів розгиначів тулуба. Вихідне положення – лежачи на животі. Гомілки і стегна утримує фізичний терапевт. Досліджуваний схрещує руки на грудях і піднімає тулуб угору, утримує скільки зможе. Результат вимірюється у секундах.
4. Утримання тулуба під кутом 60˚. За допомогою цього тесту визначали силову витривалість м'язів живота. Вихідне положення – сидячи на підлозі, ззаду асистенти тримають спеціальний клин таким чином, щоб спина була під кутом 60º. Ноги разом, ступні повністю на підлозі. Відсувають клин і в такому положенні потрібно утримати положення якнайдовше. Результат як і в попередніх тестах вимірюють у секундах з точністю до 0,1 с.
5. Згинання хребта. Вихідне положення – основна стійка. Фізичний терапевт робить вимірювання відстані від остистого відростка 7 шийного хребця до вершини відростка 5 крижового хребця (перший вимір). Потім досліджуваний робить нахил вперед з прямими ногами, і знову вимірюють відстань. Обидва виміри фіксують у таблицю. Різниця між ними і є показником амплітуди. Показник менше 6 мм – є низьким показником амплітуди рухів, 8 – 10 мм – хорошим, більше 10 – надмірним.
6. Розгинання хребта. У вихідному положенні лежачи на животі, руки зігнуті на рівні плечового поясу, жінка розгинає тулуб максимально назад, не відриваючи від кушетки клубові кістки. Вимірюється відстань між яремною ямкою і кушеткою [13].

Отримані протягом усього періоду досліджень результати обробляли методами математичної статистики з використанням пакетів статистичних програм Microsoft Excel. Застосовували методи описової статистики та перевірки статистичних гіпотез. Перед застосуванням параметричних методів перевірки статистичних гіпотез (t-тест для залежних та незалежних даних) розраховували критерій Шапіро-Уілкі для визначення відповідності вибірки закону нормального розподілу.

Результати дослідження та їх обговорення. У результаті проведеного експериментального дослідження було показано позитивний вплив та доцільність застосування розробленої програми фізичної терапії для поліпшення функціонального стану м'язів тулуба. Зміна показників функціонального стану хребта представлена в **таблиці 1**. За результатами підсумкового реабілітаційного обстеження встановлено, що в групі порівняння не вдалося зафіксувати вірогідного поліпшення функціонального стану м'язів тулуба та амплітуди хребта, водночас в основній групі такі зміни відбувалися за всіма досліджуваними показниками. Зокрема показник утримання бічного упору в ОГ вірогідно збільшився на 8,00 с (p <0,001), утримання упору лежачи на передпліччях – на 10,00 с (p <0,001), статичного утримання тулуба – на 9,5 с (p <0,05), утримання тулуба під кутом 60˚ - на 10,00 с (p <0,001), згинання хребта – на 3,00 см (p <0,01), розгинання хребта – на 5,00 см (p <0,01).

Повторні показники тестування функціонального стану м'язів тулуба були вірогідно кращі в ОГ порівняно з в ГП: утримання бічного упору - на 5,00 с (p <0,05), утримання упору лежачи на передпліччях – на 7,00 с (p <0,05), статичного утримання тулуба – на 6,00 с (p <0,05), утримання тулуба під кутом 60˚ - на 8,00 с (p <0,05), згинання хребта – на 1,5 см (p <0,05).

Проведене дослідження підтверджує результати попередніх дослідників [4, 5, 8, 9] в тому, що застосування засобів пілатесу сприяє поліпшенню функціонального стану хребта, зменшення болю, збільшення гнучкості та витривалості м'язів. Отримані результати дослідження повністю узгоджуються з даними Т.П. Козій [10] в частині поліпшення

Таблиця 1 – Зміна показників функціонального стану м'язів тулуба (M±m) у жінок основної групи (ОГ) та групи порівняння (ГП) упродовж реабілітації

Показник, од. вимір.	ОГ (n=14)			ГП (n=14)		
	до	після	p	до	після	p
Утримання бічного упору (с)	23,0±1,25	31,0±1,15*	<0,001	24,0±1,25	26,0±1,75	>0,05
Утримання упору лежачи на передпліччях (с)	19,00±1,68	29,00±1,64*	<0,001	19,00±1,79	22,00±1,77	>0,05
Статичне утримання тулуба (с)	32,50±2,90	42,00±1,90*	<0,05	33,00±2,10	36,00±2,12	>0,05
Утримання тулуба під кутом 60˚ (с)	34,00±1,90	44,00±1,52*	<0,001	33,50±1,50	36,00±1,60	>0,05
Згинання хребта (см)	6,50±0,90	9,50±0,41*	<0,01	7,00±0,85	8,00±0,55	>0,05
Розгинання хребта (см)	15,00±1,08	20,00±1,00	<0,01	16,00±1,18	17,00±1,28	>0,05

Примітка: * – p <0,05 при порівнянні кінцевих показників основної групи та групи порівняння.

рухливості хребта вперед, що ще раз підкреслює позитивний вплив пілатесу на стан хребта. На відміну від отриманих результатів раніше дослідниками M. Kliziene та ін. [7] щодо силової витривалості згиначів та розгиначів тулуба, наші результати свідчать про те, що вже упродовж 4 тижнів занять пілатесом у жінок спостерігається вірогідне поліпшення статичного утримання тулуба на 29,23%, а також утримання тулуба під кутом 60˚ на 29,41%.

Висновки. Результати проведеного дослідження свідчать про те, що пілатес є ефективним засобом щодо поліпшення функціонального стану м'язів тулуба та амплітуди хребта, що підтвердилося вірогідно кращими показниками функціональних тестів основної групи порівняно з жінками групи порівняння.

Перспективи подальших досліджень передбачають розробку та визначення ефективності програми фізичної терапії із застосуванням засобів пілатесу щодо поліпшення якості життя жінок середнього віку з дегенеративно-дистрофічними ураженнями поперекового відділу хребта.

References

1. Amini M, Ghasemi G. Comparison of the Effect of Barreausol and Pilates Exercises on Quality of Life of Women with Chronic Low Back Pain. *J Paramed Sci Rehabil*. 2020; 9(1): 7-17.
2. Askari A, Ashtianiy A, Ghiasi F, Hosseinifar M, Akbari A. Modified Pilates versus general exercises effectiveness on lumbopelvic motor control, trunk muscles endurance, in nonspecific chronic low back pain women. *J Adv Pharm Educ Res.* 2020; 1(10): 17-27.
3. Bertoli J, Biduski GM, de la Rocha Freitas C. Six weeks of Mat Pilates training are enough to improve functional capacity in elderly women. *J Bodywork Movement Therapies.* 2017; 21(4): 1003-1008. PMID: 29037615. doi: 10.1016/j.jbmt.2016.12.001
4. Byrnes K, Wu PJ, Whillier S. Is Pilates an effective rehabilitation tool? A systematic review. *J Bodywork Movement Therapies*. 2018; 22(1): 192-202. PMID: 29332746. doi: 10.1016/j.jbmt.2017.04.008
5. González-Gálvez N, Marcos-Pardo PJ, Trejo-Alfaro H, Vaquero-Cristóbal R. Effect of 9-month Pilates program on sagittal spinal curvatures and hamstring extensibility in adolescents: Randomised controlled trial. *Sci Reports.* 2020; 10: 1-8. PMID: 32561877. PMCID: PMC7305121. doi: 10.1038/s41598-020-66641-2
6. Oliveira LC, Oliveira RG, de Almeida Pires-Oliveira D A. Pilates increases the isokinetic muscular strength of the knee extensors and flexors in elderly women. *J Bodywork Movement Therapies*. 2017; 4: 815-822. PMID: 29037633. doi: 10.1016/j.jbmt.2017.01.006
7. Kliziene I, Sipaviciene S, Vilkiene J, Astrauskiene A, Cibulskas G, Klizas S, et al. Effects of a 16-week Pilates exercises training program for isometric trunk extension and flexion strength. *J Bodywork Movement Therapies*. 2017; 21(1): 124-132. PMID: 28167168. doi: 10.1016/j.jbmt.2016.06.005
8. Kulkarni M, Saini S, Palekar T, Hamdulay N. Effects of pilates on core muscle strength and endurance in post 6 months delivered women. *Proteus J*. 2020; 11(8): 136-151.
9. Cruz JC, Liberali R, Cruz TM, Netto MI. The Pilates method in the rehabilitation of musculoskeletal disorders: a systematic review. *Fisioterapia em Movimento*. 2016; 29(3): 609-622. doi: 10.1590/1980-5918.029.003.AO19
10. Kozii TP. Efektyvnist zastosuvannia pilatesu yak zasobu fizychnoi reabilitatsii pry deheneratyvno-dystrofichnykh zminakh elementiv poperekovoho khrebetno-rukhovoho sehmentu [Effectiveness of Pilates as a Means of Physical Rehabilitation with Degenerative-Distrophic Changes of Elements of the Lumbar Spine-moving segment]. *Ukr Zh Med Biol Sport*. 2018; 2(11): 271-277. [Ukraine]. doi: 10.26693/jmbs03.02.271
11. Gandolfi NRS, Corrente JE, De Vitta A, Gollino L, da Silva Mazeto GMF. The influence of the Pilates method on quality of life and bone remodelling in older women: a controlled study. *Quality of Life Research*. 2020; 29(2): 381-389. PMID: 31512157. doi: 10.1007/s11136-019-02293-8
12. Kofotolis N, Kellis E, Vlachopoulos SP, Gouitas I, Theodorakis Y. Effects of Pilates and trunk strengthening exercises on health-related quality of life in women with chronic low back pain. *J Back Musculoskelet Rehab*. 2016; 29(4): 649-659. PMID: 26922845. doi: 10.3233/BMR-160665
13. Okamoto H. *Osnovy fizychnoi reabilitatsii* [Fundamentals of physical rehabilitation]. Navch posib. Lviv: Lvivska oblasna asotsiatsiia fakhivtsiv fizychnoi reabilitatsii; 2002. [Ukraine]

УДК 796:615.825:616.721.6

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПИЛАТЕСА КАК СРЕДСТВА ФИЗИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Одинец Т., Коломийченко А.

Резюме. Дегенеративно-дистрофические поражения поясничного отдела позвоночника характеризуются системным многофакторным течением и существенно влияют на качество жизни. Чаще всего дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника сопровождаются неврологическими

проявлениями, болевыми синдромами, склонны к затяжному течению и имеют неоднократные рецидивы. Хроническая боль в позвоночнике вследствие заболевания очень часто приводит к временной или постоянной утрате трудоспособности.

Цель: определить особенности физической терапии по улучшению функционального состояния позвоночника у женщин среднего возраста с дегенеративно-дистрофическими поражениями поясничного отдела позвоночника.

Материал и методы. В исследовании были использованы следующие методы исследования: теоретический анализ научной и методической литературы, эмпирические (определение функционального состояния мышц туловища), педагогический эксперимент, методы математической статистики. В исследование принимали участие 28 женщин. Методом случайной выборки были сформированы основная группа и группа сравнения по 14 человек в каждой, средний возраст испытуемых составил соответственно 40,44±1,25 и 41,60±1,14 лет. Основная группа занималась по разработанной программе физической терапии с применением средств пилатеса, группа сравнения - по программе лечебной гимнастики (общеразвивающей направленности) КНП «Запорожская областная клиническая больница». Исследование функционального состояния мышц туловища было оценено по следующим тестам: время удержания бокового упора; удержание упора лежа на предплечьях; статическое удержание туловища; удержание туловища под углом 60˚; сгибание и разгибание позвоночника.

Результаты. По результатам итогового реабилитационного обследования установлено, что в группе сравнения не удалось зафиксировать возможного улучшения функционального состояния мышц туловища и амплитуды позвоночника, одновременно в основной группе такие изменения происходили по всем исследуемым показателям. В частности, показатель удержания бокового упора в основной группе достоверно увеличился на 8,00 с ($p < 0,05$), удержания упора лежа на предплечьях - на 10,00 с ($p < 0,05$), статического удержания туловища - на 9,5 с ($p < 0,05$), удержания туловища под углом 60˚ - на 10,00 с ($p < 0,05$), сгибание позвоночника - на 3,00 см ($p < 0,05$), разгибания позвоночника - на 5,00 см ($p < 0,05$).

Выводы. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что пилатес является эффективным средством улучшения функционального состояния мышц туловища и амплитуды позвоночника, что подтвердилось достоверно лучшими показателями функциональных тестов основной группы по сравнению с женщинами группы сравнения.

Ключевые слова: функциональное состояние, пилатес, боль, позвоночник.

UDC 796:615.825:616.721.6

Efficiency of Application of Pilates as a Mean of Physical Therapy in Women with Degenerative-Dystrophic Lesions of the Lumbar Spine

Odynets T., Kolomiichenko O.

Abstract. Degenerative-dystrophic lesions of the lumbar spine are characterized by a systemic multifactorial course and significantly affect the quality of life. Spinal pain due to degenerative-dystrophic diseases very often affects middle-aged people, in particular women, leading to temporary or permanent disability. Degenerative-dystrophic diseases of the spine are accompanied by neurological manifestations, pain syndromes, prone to a protracted course and have repeated relapses.

The purpose of the study was to determine the features of physical therapy to improve the functional state of the spine in middle-aged women with degenerative-dystrophic lesions of the lumbar spine.

Materials and methods. The following research methods were used in the study: theoretical analysis of scientific and methodological literature, empirical (determination of the functional state of the muscles of the trunk), pedagogical experiment, methods of mathematical statistics. The study involved 28 women. The main group and the comparison group of 14 people each were formed by the method of random sampling, the average age of the subjects was 40.44 ± 1.25 and 41.60 ± 1.14 years old, respectively. The main group was studied according to the developed program of physical therapy with the use of Pilates, the comparison group – according to the program of therapeutic gymnastics (general developmental orientation) of the communal non-profit enterprise “Zaporizhzhya Regional Clinical Hospital”. The study of the functional state of the muscles of the trunk was assessed according to the following tests: the time of holding the lateral support; keeping the support lying on the forearms; static body retention; holding the torso at an angle of 60˚; flexion and extension of the spine.

Results and discussion. According to the results of the final rehabilitation examination, it was found that in the comparison group it was not possible to record a possible improvement in the functional state of the muscles of the trunk and the amplitude of the spine. At the same time in the main group such changes occurred in all the studied parameters. In particular, the index of lateral support retention in the main group significantly

increased by 8.00 s (p <0.05), retention of the support lying on the forearms – by 10.00 s (p <0.05), static trunk retention - by 9.5 s (p <0.05), holding the trunk at an angle of 60˚ - by 10.00 s (p <0.05), flexion of the spine – by 3.00 cm (p <0.05), extension of the spine – by 5.00 cm (p <0.05).

Conclusion. The results of the study indicate that Pilates is an effective means of improving the functional state of the muscles of the trunk and the amplitude of the spine, which was confirmed by significantly better indicators of functional tests in the main group compared with the women in the comparison group.

Keywords: functional state, Pilates, pain, spine.

ORCID and contributionship:
Tetiana Odynets : 0000-0001-8613-8470 [A,B,C,D,E,F]
Oleh Kolomiichenko : 0000-0002-9058-645x [B,D,E,F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Tetiana Odynets
Khortytsia National Academy,
Department of Physical Rehabilitation
59, Naukove Mistechko Str., Zaporizhzhya 69017, Ukraine
tel: +38096 347 85 23, e-mail: tatyana01121985@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/jmbs06.05.456
УДК 61:796.015.6
Романчук О. П.[1], Гузій О. В.[1], Магльований А. В.[2]

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЕНСОМОТОРНИХ РЕАКЦІЙ ВИСОКОКВАЛІФІКОВАНИХ СПОРТСМЕНІВ З РІЗНИМИ ТИПАМИ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

[1]Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського, Україна
[2]Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Метою даного дослідження був порівняльний аналіз сенсомоторних реакцій у висококваліфікованих спортсменів з різними типами регуляції серцевого ритму

Матеріали та методи. Були обстежені 202 висококваліфікованих спортсмена чоловічої статі у віці 22,6±2,8 років, які займаються ациклічними видами спорту, - одноборствами (карате, тхеквондо, кікбоксинг, бокс, вільна боротьба, греко-римська боротьба, дзюдо, самбо) та ігри (водне поло, футбол). Стаж занять спортом складав 10,3±3,1 роки. Всі дослідження проводились у передзмагальному періоді у ранішні години.

На підставі дослідження показників варіабельності серцевого ритму у спортсменів визначався тип регуляції серцевого ритму. Згідно визначених типів даних були сформовані 4 групи. 1 групу (I тип) склали 42 спортсмени, 2 (II тип) – 28 спортсменів, 3 (III тип) – 88 спортсменів, 4 (IV тип) – 44 спортсмени. Дослідження сенсомоторної функції проводилось з використанням приладу КВР-3.

Результати дослідження. Показано, що найбільш збалансованими сенсомоторні реакції є у спортсменів з III типом регуляції серцевого ритму. Найбільш напруженими сенсомоторні реакції відзначаються при II типі регуляції серцевого ритму, що відображається у вираженій центральній асиметрії управління рухами з пришвидшенням ліворуч на тлі погіршення влучності рухів правою (за рахунок флексорів) та лівою (за рахунок екстензорів) кінцівками, та переважання праворукості. Достатньо напруженими є сенсомоторні реакції при IV типі регуляції серцевого ритму, що характеризується уповільненням реакцій на синаптичному та периферичному рівнях. При I типі регуляції серцевого ритму порушення, які відзначаються на центральному рівні регуляції, стосуються асиметрії процесів короткотривалої рухової пам'яті, які в лівій півкулі істотно зменшуються.

Висновок. У роботі показано, що відмінності регуляторного забезпечення серцевого ритму у висококваліфікованих спортсменів супроводжуються характерними відмінностями сенсомоторної функції. Останнє може бути корисним для діагностики і подальшої корекції станів, пов'язаних з розвитком перенапруження та перетренованості.

Ключові слова: типи автономної регуляція, серцевий ритм, сенсомоторні реакції, спортсмени.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконувалося відповідно до плану науково-дослідної роботи Львівського державного університету фізичної культури «Застосування неінвазійних методів аналізу функціонального стану організму спортсменів» та «Теоретико-методичні основи фізичної реабілітації неповносправних з порушенням діяльності опорно-рухового апарату та дихальної системи».

Вступ. Визначення сенсомоторної функції є одним з перспективних напрямків дослідження психофізіологічних особливостей організму. Діагностика сенсомоторної функції застосовується для вивчення когнітивних процесів, оцінки функціонального стану ЦНС [1, 2], сенсорної чутливості, розвитку моторики, психофізіологічних і нейрофізіологічних параметрів функціонування головного мозку [2-4]. Завдяки своїй простоті, інформативності, сенсомоторні тести все частіше використовуються в діагностиці порушень психофізичного розвитку дітей, при захворюваннях і травмах ЦНС, а також у спортсменів [3, 5-7].

Добре відомими є методи визначення властивостей ЦНС. Всі вони засновані на активних впливах на сферу умовно-рефлекторної діяльності або на зміну рівня мотивації, або на штучну зміну збудливості ЦНС при введенні медичних препаратів, або на зміну сили використовуваних подразників, черговості їх застосування, зміну їх просторово-часових характеристик, або на оцінці швидкості реакції на гальмівні і збуджуючі сигнали [8].

Відтворення всіх перерахованих способів в практиці експрес-діагностики основних властивостей нервової системи людини або повністю виключено, або занадто трудоємне. Тому протягом багатьох років ведуться пошуки досить простих, але об'єктивних тестів визначення основних властивостей ЦНС - сили і функціональної рухливості нервових процесів, балансу процесів збудження-гальмування [2]. Особливо актуальним їх дослідження є в практиці спорту [7,9-13]. Раніше нами були кластеризовані зміни сенсомоторних реакцій у спортсменів різних видів спорту, які по-

казали характерні відмінності з урахуванням особливостей спортивної діяльності [14]. В попередніх дослідженнях було також показано, що вплив інтенсивного фізичного навантаження приводить до вірогідних змін декількох параметрів, пов'язаних з центральним і периферичним рівнем регуляції рухів [15]. Причому, найбільшу увагу було звернено на асиметричні зміни показників перемикання центральних установок (ПЦУ), які характеризують центральні механізми організації рухової відповіді [16]. Ці зміни були характерними для осіб з різними варіантами формування перенапружень автономної нервової системи за впливу інтенсивних фізичних навантажень та відображали стійке переважання активності симпатичної та парасимпатичної ланки регуляції серцевого ритму [16]. Останнє підтвердило дані багатьох авторів, які пов'язують характерні відмінності у активності префронтальної кори лівої та правої півкуль з перебігом ерготропних та трофотрофних процесів у організмі спортсменів [17-19]. Достатньо важливими з цих позицій є припущення зроблені з акцентом на індивідуальний рівень тренованості спортсменів, який пов'язують з формуванням характерної асиметрії управління рухами [11, 20]. При цьому аналіз результатів дослідження латентних періодів простої рухової реакції на світловий та звуковий подразники вказує на їх більш істотне значення в оцінці нервово-м'язової ланки проведення імпульсу, яка страждає при розвитку втоми у відповідних ділянках м'язової системи [20].

В попередньому аналізі нами були показані відмінності типів регуляції серцевого ритму за показниками паттерну та варіабельності дихання, які доповнили відомі дані про особливості регуляторного забезпечення діяльності серця з урахуванням двоконтурної моделі [21].

Метою даного **дослідження** був порівняльний аналіз сенсомоторних реакцій у висококваліфікованих спортсменів з різними типами регуляції серцевого ритму.

Об'єкт та методи дослідження. Були обстежені 202 висококваліфікованих спортсмена чоловічої статі у віці 22,6±2,8 років, які займаються ациклічними видами спорту, - одноборствами (карате, тхеквондо, кікбоксинг, бокс, вільна боротьба, греко-римська боротьба, дзюдо, самбо) та ігри (водне поло, футбол). Стаж занять спортом складав 10,3±3,1 роки. З урахуванням рівня спортивної майстерності спортсмени розподілились наступним чином: 109 – кандидати в майстри спорту, 70 – майстри спорту, 18 – майстри спорту міжнародного класу, 5 – заслужені майстри спорту. Всі дослідження проводились у передзмагальному періоді у ранішні години на навчально-тренувальних базах команд майстрів з водного поло «Динамо» та футболу «Карпати» (м. Львів), а також під час передзмагальних зборів збірних команд Одеської, Львівської областей та України впродовж 2010-2018 років.

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 визначення типу регуляції серцевого ритму проводилось дослідження з використанням приладу спіроартеріокардіоритмограф (САКР) [21], який у одночасному режимі реєстрації дозволяє вимірювати показники діяльності серця, судин та дихання. Програмне забезпечення приладу дозволяє розрахувати низку показників діяльності серцево-судинної та дихальної системи. Одним із варіантів аналізу є визначення параметрів варіабельності серцевого ритму (ВСР). Дослідження САКР проводилось перед дослідженням сенсомоторної функції.

Для визначення типу регуляції серцевого ритму був використаний спосіб, запропонований Н.І. Шлик [22], який передбачає класифікацію показників ВСР з урахуванням їх потрапляння у визначені межі. До показників ВСР, які відображають двоконтурну модель регуляції серцевого ритму та використовуються для діагностики, включені: показник загальної потужності ВСР – TP (total power), мс^2, показник впливів у понаднизькочастотному діапазоні – VLF (very low frequency), мс^2, та показник стрес-індексу – SI (у.о.), які відображають різні ланки регуляторних впливів на серцевий ритм.

Принципи класифікації згаданих показників ВСР представлені у **табл. 1.**

Таблиця 1 – Критерії визначення типів регуляції серцевого ритму за Н.І. Шлик

Тип регуляції	Тип	Критерії	
		SI (ум. од.)	**VLF (мс^2)**
Переважання центральної регуляції	I	>100	>240
	II	>100	<240
Переважання автономної регуляції	III	25 - 100	>240
	IV	<25	**VLF**>500, **TP**>8000-10000

Згідно отриманих даних, результати дослідження ВСР класифікуються на варіанти з переважанням автономної та центральної регуляції серцевого ритму, які поділяються на 4 типи, кожний з який відображає певний стан регуляторних процесів: I тип – засвідчує їх помірне напруження, II тип – засвідчує зниження функціонального стану

регуляторних систем, розвиток втоми, III тип – засвідчує оптимальний стан регуляції, IV тип – засвідчує перенапруження автономної регуляції, або стан високої тренованості.

Для вивчення сенсомоторних реакцій спортсменів використовувався прилад КВР-3 (або «комп'ютерний вимірювач рухів»; виробник – ТОВ «ІНТОКС», м. Санкт-Петербург). Прилад зареєстрований МОЗ РФ (№ 29/03041202/5085-03 від 10 квітня 2003 р.), За допомогою КВР-3 (**рисунок**) за результатами виконання трьох простих рухових тестів, які виконуються правою та лівою рукою [23], визначались 25 цифрових параметрів рухів: тривалість циклу руху (ТЦР, с) перемикання центральних установок (ПЦУ, с), час реалізації флексії і екстензії (ЧРФ і ЧРЕ, с), короткотермінова рухова пам'ять (КРП, с), час реакції на звуковий подразник (ЧРЗ, с), час реакції на світловий подразник (ЧРС, с), помилка корекції флексорів і екстензорів (ПКФ и ПКЕ), плавність рухів (ПР, %), баланс екстензорів і флексорів при візуальному контролі і без нього (БЕФвіз і БЕФ). З урахуванням даних тестування розраховується також коефіцієнт моторної асиметрії (Ас,%). Ас більший 10% свідчить про праворукість, а менше -10% - про ліворукість, проміжні значення оцінюються як дворукість (амбідекстри) [5]. Перевищення Ас більше 30% та його зменшення нижче -30% засвідчує виражене переважання (латералізація) моторної функції лівої півкулі (виражена праворукість) та виражене переважання моторної функції правої півкулі (виражена ліворукість), відповідно.

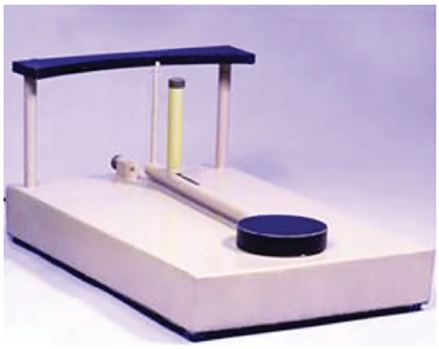


Рисунок. Загальний вигляд приладу КВР-3

Порівняльний статистичний аналіз проводився з використанням непараметричного критерію Манн-Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення. За даними обстеження означеної групи спортсменів з використанням САКР були сформовані 4 групи, які характеризували різні типи регуляції серцевого ритму. У **табл. 2** представлені пересічні дані показників ВСР, які чітко характеризували потрапляння спортсменів до тієї чи іншої групи.

У **табл. 3** представлені пересічні дані основних антропометричних та функціональних показників досліджуваних груп спортсменів. Харак-

Таблиця 2 – Пересічні значення показників ВСР, які були покладені в основу диференціації спортсменів за типами регуляції серцево-судинної системи, M (Q_1;Q_3)

	I тип, n=42	II тип, n=28	III тип, n=88	IV тип, n=44
TP, мс^2	2490 (1632; 3844)	1475 (1163; 2314)	5686 (4186; 12679)	**18540 (12645; 26392)**
VLF, мс^2	610 (331; 1406)	**161 (144; 188)**	770 (471; 1600)	1490 (992; 2061)
CI, у.о.	143,4 (122,9; 214,5)	222,1 (150,8; 282,8)	**57,7 (38,5; 70,3)**	**17,4 (13,3; 19,9)**

Таблиця 3 – Морфофункціональні параметри спортсменів, порівнюваних груп, M (Q_1;Q_3)

	I тип, n=42	II тип, n=28	III тип, n=88	IV тип, n=44
Маса тіла, кг	75,0 (62,0; 84,0)	75,0 (70,0; 87,0)	73,0 (64,0; 79,5)	70,7 (58,5; 82,5)
Довжина тіла, см	181,0 (169,0; 188,0)	181,0 (172,0; 190,0)	175,0 (170,0; 186,0)	175,0 (170,0; 185,0)
ІМТ, кг/м^2	23,1 (21,1; 25,2)	22,2 (21,4; 26,7)	22,5 (20,9; 24,7)	20,9 (20,0; 26,2)
ОГК (спокій), см	97,0 (88,0; 101,0)	97,0 (91,5; 101,5)	96,0 (91,0; 100,0)	91,0 (87,5; 97,0)
Екскурсія, см	7,0 (5,0; 9,0)	7,0 (5,0; 8,5)	7,0 (6,0; 8,0)	8,0 (6,0; 8,0)
Обвід черева, см	78,0 (73,0; 87,0)	78,5 (73,5; 88,5)	78,0 (75,0; 84,0)	75,0 (73,0; 87,0)
Обвід стегна, см	54,0 (49,0; 57,0)	53,0 (48,5; 58,0)	52,0 (49,0; 56,0)	50,0 (46,0; 57,0)
CI, кг	67,1 (55,3; 71,1)	68,0 (62,1; 71,4)	64,1 (57,7; 70,0)	64,4 (59,9; 68,2)
ЖЄЛ, мл	5000 (4100; 6000)	4800 (4500; 5800)	4800 (4500; 5300)	4650 (4200; 5600)
ЖІ, мл/кг	67,3 (62,9; 73,7)	64,3 (58,8; 72,5)	68,2 (63,8; 72,2)	70,0 (66,7; 74,7)
АТС, мм рт.ст.	120,0 (110,0; 130,0)	120,0 (116,0; 130,0)	110,0 (100,0; 120,0)	110,0 (110,0; 120,0)
АТД, мм рт.ст.	70,0 (70,0; 80,0)	70,0 (70,0; 80,0)	62,0 (60,0; 80,0)	70,0 (70,0; 80,0)
Індекс Кердо	-0,08 (-0,19; 0,06)	-0,11 (-0,22; 0,01)	-0,23 (-0,33; -0,07)	-0,34 (-0,57; -0,18)
Подвійний добуток	82,4 (69,6; 94,8)	79,4 (77,4; 94,1)	72,0 (62,4; 79,4)	61,5 (56,5; 71,0)
АП Баєвського	2,26 (1,88; 2,40)	2,21 (2,06; 2,27)	2,01 (1,82; 2,19)	1,89 (1,72; 2,02)
РФС за Пироговою	0,672 (0,552; 0,776)	0,688 (0,626; 0,703)	0,746 (0,683; 0,826)	0,813 (0,746; 0,895)

теризуючи спортсменів з різними типами регуляції слід звернути увагу на морфометричні та рутинні інтегральні показники, які значуще відрізніться від усіх при IV типі. Вони засвідчують вірогідно менший ІМТ, ОГК та більший ЖІ, у порівнянні з іншими спортсменами. Аналогічну відмінність демонструють інтегральні параметри вегетативного тонусу (індекс Кердо), економізації серцево-судинної системи (подвійний добуток) та фізичної працездатності (за РФС Пирогової). Певний рівень диференціації від спортсменів з I та II типом за згаданими інтегральними параметрами мають спортсмени з III (оптимальним) типом регуляції. Проте, за морфометричними параметрами вони значуще не відрізняються. В той же час, спортсмени з I та II типом регуляції за морфометричними та рутинними інтегральними показниками взагалі аналогічні.

У **табл. 4** представлені значущі відмінності показників сенсомоторної функції спортсменів з різними типами регуляції серцево-судинної системи, які засвідчують уповільнення проведення імпульсів на синаптичному рівні (ТЦР) та вираженої тенденції до нього на центральному рівні (ПЦУ) при IV типі. Заслуговує на увагу асиметрія ПЦУ при II типі, яка проявляється істотним пришвидшенням реалізації дії на центральному рівні при виконанні тесту правою рукою та характеризує збільшення швидкості перемикання у лівій частині префронтальної кори. За цим показником спортсмени з II типом диференціюються від усіх спортсменів з іншими типами.

Ще одним з показників, який характеризує центральний рівень організації рухів є КРП. Його значущі відмінності при виконанні тестів правою та лівою рукою у спортсменів з I типом засвідчують асиметричність створення рухового образу у руховій корі. Певна, проте, незначуща асиметрія короткотермінової пам'яті відзначається у спортсменів з II типом. При цьому при автономізації регуляції серцево-судинної системи (IV тип) ці показники у стані спокою засвідчують збалансованість організації рухів на центральному рівні. Порушення на цьому рівні можуть вказувати при переважанні парасимпатичних впливів на формування патологічних змін регуляції [24]. Периферичний рівень (нервово-м'язовий) організації рухів засвідчують показники, які характеризують латентний період відповіді на дію простого світлового або звукового подразника – ЧРС та ЧРЗ. Значуще більшим, ніж при інших типах, латентний період реакції на світловий подразник є у спортсменів з IV типом регуляції, як лівою, так і правою рукою. Інші типи регуляції чітко не асоціюються з пришвидшенням, або уповільненням простої рухової реакції. Реакція на звуковий подразник взагалі не асоціюється з типами регуляції серцево-судинної системи.

Показниками, які характеризують влучність та пов'язані з центральною та синаптичною ланками передачі імпульсу є показники помилки корекції флексорів та екстензорів (ПКФ та ПКЕ). Серед цих показників привертає увагу той факт, що у спортсменів з II типом відзначається найбільше уповільнення корекції та відповідно погіршення влучності при виконанні рухів із задіянням флексорів правої кінцівки та екстензорів лівої. Останнє може свідчити про напруження міжпівкульної взаємодії на рівні підкоркових ядер або реципрокного перезбудження та гальмування у лівій та правій частках рухової кори. Значущим є те, що при жодному іншому типі регуляції таких змін сенсомоторної функції не

Таблиця 4 – Порівняльна характеристика параметрів сенсомоторної функції спортсменів з різними типами регуляції серцевого ритму, що мають значущі відмінності, M (Q_1;Q_3)

	I тип n=42	**II тип, n=28**	**III тип n=88**	**IV тип n=44**
ТЦРл, с	0,45 (0,35; 0,47)	0,39 (0,35; 0,53)	0,40 (0,34; 0,52)	**0,48 (0,37; 0,57)**
ТЦРп, с	0,42 (0,36; 0,45)	0,38 (0,34; 0,50)	0,38 (0,33; 0,50)	**0,47 (0,37; 0,55)**
ПЦУл, с	1,54 (1,07; 2,47)	1,57 (1,25; 2,24)	1,45 (1,06; 2,30)	1,90 (1,38; 2,39)
ПЦУп, с	2,01 (1,07; 4,81)	**1,02 (0,87; 1,44)**	1,79 (1,05; 4,21)	1,68 (1,51; 2,37)
КРПл, с	**2,42 (0,82; 4,84)**	0,69 (0,28; 3,03)	1,90 (0,41; 6,93)	1,43 (0,22; 9,24)
КРПп, с	**0,94 (0,22; 1,38)**	1,93 (0,20; 3,57)	1,85 (0,63; 6,63)	1,71 (0,44; 9,19)
ЧРСл, с	0,15 (0,13; 0,17)	0,15 (0,14; 0,18)	0,15 (0,13; 0,17)	**0,16 (0,15; 0,17)**
ЧРСп, с	0,15 (0,14; 0,17)	0,17 (0,14; 0,18)	0,15 (0,14; 0,17)	**0,17 (0,15; 0,19)**
ЧРЗл, с	0,14 (0,13; 0,17)	0,14 (0,13; 0,16)	0,15 (0,13; 0,18)	0,15 (0,14; 0,18)
ЧРЗп, с	0,15 (0,14; 0,17)	0,15 (0,13; 0,17)	0,15 (0,13; 0,18)	0,15 (0,13; 0,16)
ПКФл, с	2,87 (2,39; 3,88)	3,32 (2,66; 4,74)	3,30 (2,51; 4,84)	3,12 (2,30; 3,96)
ПКФп, с	2,88 (2,04; 5,02)	**3,57 (3,43; 4,04)**	3,45 (2,31; 4,41)	3,31 (2,08; 3,94)
ПКЕл, с	3,02 (2,13; 3,88)	**4,49 (3,48; 6,32)**	3,61 (2,27; 5,04)	3,03 (2,56; 4,51)
ПКЕп, с	2,60 (2,17; 2,90)	2,86 (2,15; 3,12)	3,50 (2,36; 4,37)	2,23 (1,83; 3,22)
Ас,%	7,1 (-1,7; 13,8)	**14,3 (6,3; 19,8)**	1,1 (-10,5; 17,7)	10,7 (-6,4; 22,3)

відзначається. Хоча при I та IV типах відзначається значуща асиметрія помилки корекції, яка засвідчує погіршення влучності при задіянні екстензорів лівої кінцівки. Показовим є те, що при III типі регуляції серцево-судинної системи відзначаються найбільш збалансовані параметри даного показника, які свідчать про відсутність асиметрії рухів при тестуванні влучності.

Характеризуючи показник асиметрії рухів (Ас, %) можна стверджувати, що при II типі відзначається істотне переважання праворукості, яка на рівні схильності відзначається й у спортсменів з I та IV типами. В той же час у спортсменів з III (оптимальним) типом показник асиметрії засвідчує схильність до амбідекстрії.

Аналізуючи отримані у висококваліфікованих спортсменів результати дослідження сенсомоторної функції, необхідно зазначити, що її стан у багатьох випадках пов'язаний із особливостями спортивної діяльності, яка передбачає активне задіяння механізмів керування рухами. Звичайно, в першу чергу, доцільним є врахування найбільш функціонально напружених ділянок нервово-м'язового апарату, які визначають успішність спортивної діяльності. Це підтверджується даними, які були отримані у спортсменів різних видів спорту [13]. В той же час загально-біологічні механізми перебігу адаптаційно-компенсаторних реакцій, які відбуваються в організмі спортсменів у навчально-тренувальному процесі, також мають істотний вплив на реалізацію сенсомоторних реакцій. У нашому випадку, відмінності цих реакції пов'язані з активністю гілок вегетативної нервової системи, яка приймає безпосередню участь у забезпеченні нейро-гуморальних механізмів адаптаційно-компенсаторних реакцій в організмі висококваліфікованих спортсменів.

У **табл. 5** представлені значущі відмінності окремих показників сенсомоторної функції при різних типах регуляції серцевого ритму. Типи регуляції серцевого ритму згідно двоконтурної моделі визначаються переважанням активності гілок вегетативної регуляції, а також їх вираженості. Найбільш оптимальним є III тип, який характеризується помірним переважанням активності парасимпатичної гілки ВНС. З огляду на це цілком очікуваним є достатня збалансованість всіх визначених показників сенсомоторної функції при виконанні тестів правою та лівою рукою. Певну невірогідну тенденцію до відмінностей можна побачити тільки за показниками центрального рівня регуляції, а саме ПЦУ, який засвідчує певне збільшення часу перемикання в лівій півкулі головного мозку.

При I типі регуляції серцевого ритму відзначається централізація регуляторних впливів, яка засвідчує помірне переважання активності симпатичної ланки ВНС. Як правило такий варіант регуляторних змін спостерігається під час інтенсивних тренувальних навантажень та характеризує адекватну реакцію організму, пов'язану з активізацією симпатоадреналових ерготропних механізмів обміну. З огляду на це зміни на центральному рівні регуляції сенсомоторної функції (за показником ПЦУ) нагадують такі ж при III типі. Проте, відзначається істотна відмінність, яка характеризується асиметрією процесів короткотермінової рухової пам'яті (КРП). При цьому в лівій півкулі ці процеси є істотно коротшими, ніж при III типі, а в правій – істотно тривалішими. За іншими параметрами I та III тип регуляції серцевого ритму не відрізняються. Тобто, можна припустити, що помірна активізація симпатичної гілки ВНС у порівнянні з помірною активізацією парасимпатичної гілки ВНС характеризується більш вираженою асиметрією вмикання просторово-перцептивних ділянок головного мозку, відповідальних за формування рухових навичок.

При II типі регуляції серцевого ритму відзначається істотне переважання центральних регуляторних впливів, яке свідчить про надмірну активізацію симпато-адреналових механізмів регуляції, що приводять до розвитку втоми та виснаження

Таблиця 5 – Значущі відмінності параметрів сенсомоторної функції спортсменів з різними типами регуляції серцевого ритму, ($p<0,05$)

Тип порівняння	Порівнюваний тип			
	I тип	II тип	III тип	IV тип
I тип	-	>ПЦУп, >КРПл, <КРПп, <ЧРСл, <ПКФп, <ПКЕл, <Ас	<КРПп, <ПКЕп	<ТЦРл, <ТЦРп, <КРПп, <ЧРСл, <ЧРСп, <ЧРЗл
II тип	<ПЦУп, <КРПл, >КРПп, >ЧРСл, >ПКФп, >ПКЕл, >Ас	-	<ПЦУп, >ЧРСл, <ПКЕп, >Ас	<ТЦРл, <ТЦРп, <ПЦУп, <ЧРСл, <ЧРЗл, >ПКФп, >ПКЕл
III тип	>КРПп, >ПКЕп	>ПЦУп, <ЧРСл, >ПКЕп, <Ас	-	<ТЦРл, <ТЦРп, <ЧРСл, <ЧРСп, >ПКЕп
IV тип	>ТЦРл, >ТЦРп, >КРПп, >ЧРСл, >ЧРСп, >ЧРЗл	>ТЦРл, >ТЦРп, >ПЦУп, >ЧРСл, >ЧРЗл, <ПКФп, <ПКЕл	>ТЦРл, >ТЦРп, >ЧРСл, >ЧРСп, <ПКЕп	-

нейромедіаторів. Насамперед, заслуговує на увагу істотне пришвидшення ПЦУ у лівій півкулі, яке можна пояснити виснаженням гальмівних медіаторів у префронтальній корі. При цьому, значуще погіршується влучність рухів (за показниками ПКФп та ПКЕл), що вказує на реципрокне погіршення регуляції згиначів та розгиначів правої та лівої кінцівки, відповідно. Вагомою є також латералізація рухів, яка є істотно зміщеною у бік переважання праворукості (Ас,%).

IV тип регуляції серцевого ритму пов'язаний з високою активністю автономного (парасимпатичного) контуру регуляції. Зазвичай його пов'язують з станом високої функціональної готовності організму та тренованості. Проте, переважання автономних впливів може свідчити також про формування перенапруження за парасимпатичним типом. З огляду на параметри сенсомоторної функції заслуговує на увагу значуще двобічне уповільнення тривалості циклу рухів (ТЦР), яке характеризує синаптичний рівень проведення нервового імпульсу. Можливо за рахунок надмірної активності гальмівних нейромедіаторів в провідних шляхах. З іншого боку відзначається двобічне зниження швидкості передавання імпульсу й у периферичних відділах (за показниками ЧРС), відповідальних за нервово-м'язовий сегмент рефлекторної дуги. Характерною також є схильність даних спортсменів до праворукості.

В цілому за даними дослідження сенсомоторних реакцій висококваліфікованих спортсменів з різними типами регуляції серцевого ритму встановлено:

1. Найбільш збалансованими сенсомоторні реакції є у спортсменів з III типом регуляції серцевого ритму.
2. Найбільш напруженими сенсомоторні реакції відзначаються при II типі регуляції серцевого ритму, що відображається у вираженій центральній асиметрії управління рухами з пришвидшенням ліворуч на тлі погіршення влучності рухів правою (за рахунок флексорів) та лівою (за рахунок екстензорів) кінцівками, та переважання праворукості.
3. Достатньо напруженими є сенсомоторні реакції при IV типі регуляції серцевого ритму, що характеризується уповільненням реакцій на синаптичному та периферичному рівнях.
4. При I типі регуляції серцевого ритму порушення на центральному рівні регуляції стосуються асиметрії процесів короткотривалої рухової пам'яті, які в лівій півкулі істотно зменшуються.

Висновок. У роботі показано, що відмінності регуляторного забезпечення серцевого ритму у висококваліфікованих спортсменів супроводжуються характерними відмінностями сенсомоторної функції. Останнє може бути корисним для діагностики і подальшої корекції станів, пов'язаних з розвитком перенапруження та перетренованості.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з пошуком динамічних змін показників сенсомоторних реакцій при формуванні станів перенапруження та перетренованості у спортсменів.

References

1. Bruno N, Battaglini P. Integrating perception and action through cognitive neuropsychology (broadly conceived). *Cogn Neuropsychol*. 2008; 25:879-90. doi: 10.1080/02643290802519591
2. Carello C, Wagman J. Mutuality in the perception of affordances and the control of movement. *Adv Exp Med Biol*. 2009; 629:273-92. PMID: 19227505. doi: 10.1007/978-0-387-77064-2_14
3. Gutnik B, Pankova N, Karganov M, Nash D. Relationship between inertial features of the upper extremity and simple reaction time in boys and girls aged 17-18. *Human physiology.* 2014; 40(2):1-9. doi: 10.1134/S0362119714020078
4. Shutova S, Muravyova I. Sensomotornye reaktsyy kak kharakterystyka funktsyonalnogo sostoyanyya TsNS [Sensorimotor reactions as characteristics of functional state of CNS]. *Vestnyk TGU*. 2013; 18(5):2831-40. [Russian]
5. Bezrukih M, Kiselev M, Komarov G, Kozlov A, Kurneshova L, Landa S, et al. Age-related features of the organization of motor activity in 6- to 16-year-old children. *Human Physiology*. 2000; 26 (3):337-44. doi: 10.1007/BF02760196
6. Noskin L, Krivosheeva V, Kuchma V, Rumyantseva A, Noskin V, Komarov G, et al. *Pedagogicheskaya sanologiya* [Pedagogical sanology]. M: MIOO; 2005. 224 s. [Russian]
7. Boloban V. Sensomotornaya koordynatsiya kak osnova tekhnicheskoy podgotovky [Sensomotor coordination as the basis of technical training]. *Science in Olympic sports*. 2006; 2: 96-102. [Russian]
8. Machado S, Cunha M, Velasques B, Minc D, Teixeira S, Domingues CA, et al. Sensorimotor integration: basic concepts, abnormalities related to movement disorders and sensorimotor training-induced cortical reorganization. *Rev Neurol.* 2010; 51(7):427-36.
9. Chikurov A, Fedorov V, Voinich A, Khudik S. Directed asymmetric power action as effectivization factor in sprint coaching. *Journal of Physical Education and Sport*. 2016; 16 (4):1287–92.

10. Khachaturova YE. Kharakter individualnogo profilya asimmetriy v protsesse godichnogo tsikla podgotovki sportsmenov-strelkov [The nature of the individual profile of asymmetry in the process of the annual training cycle of athletes-shooters]. *Resursy konkurentosposobnosti sportsmenov: teoriya y praktika realizatsiy*. 2015; 3: 237–9. [Russian]
11. Moskvyn VA, Moskvyna NV. Individualnye razlichiya funktsionalnoy asimmetriy v sporte [Individual differences in functional asymmetry in sports]. *Science in Olympic sports*. 2015; 2: 58–62. [Russian]
12. Korobeinikov G, Korobeinikova L, Richok T, Mischenko V. Statevi osoblyvosti neyrodynamichnykh funktsiy u elitnykh sportsmeniv [Sexual features of neurodynamic functions in elite athletes]. *Bulletin of Cherkasy University: Theoretical Sciences.* 2015; 2(335): 55-60. [Ukrainian]
13. Korobeinikov G, Korobeinikova L, Volskyy D, Shenpen Go. Funktsionalna asemetriya mozku i kognityvni strategiyi u sportyvnykh yedynoborstvakh [Functional asymmetry of the brain and cognitive strategies in martial arts]. *Teoriya i metodyka fizychnogo vykhovannya i sportu*. 2018; 2: 73-7. [Ukrainian]
14. Romanchuk AP. K Voprosu tipirovaniya sensomotornykh reaktsiy u sportsmenov [The question sensorimotor reactions typing in athletes]. *Vestnyk sportyvnoy nauky*. 2007; 2: 38–42. [Russian]
15. Guzii OV, Romanchuk OP, Mahlovanyy AV. Sensomotorni pokaznyky yak kryteriyi vplyvu intensyvnykh fizychnykh navantazhen na orhanizm sportsmen [Sensorimotor indicators as criteria of the intense physical loads influence on the athlete's body]. *Ukr J Med Biol Sport*. 2020; 5(3): 351–358. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs05.03.351
16. Romanchuk OP, Guzii OV. Sensorimotor Criteria for the Formation of the Autonomic Overstrain of the Athletes' Cardiovascular System. *Int J Educ Sci*. 2020; 3(1): 46-53. doi: 10.26697/ijsa.2020.1.6
17. Pestriaev V, Safina T. Mezhpolusharnaja asimmetrija trofotropnoj i jergotropnoj reguljacii [Interhemispheric asymmetry of trophotropic and ergotropic regulation]. *Asimmetria*. 2014;8(2):48–58. [Russian]
18. Khudik S, Chikurov A, Voynich A, Radaeva S. Funktsyonalnaya asymmetryya kak byologycheskyy fenomen, soputstvuyushchyy sportyvnomu rezultatu [Functional asymmetry as a biological phenomenon associated with athletic performance]. *Vestnyk TGU*. 2017; 421:193-202. [Russian]. doi: 10.17223/15617793/421/29
19. Grabinenko E, Zhurba V. Features of functional asymmetry of the brain and the coefficient of lateralization of athletes depending on the specialization. *Heal Phys Cult Sport*. 2017;3(6):22–34.
20. Chermit KD, Shakhanova AV, Zabolotniy AG. Sports Lateral Stress (Scientific Hypothesis). *Theory and practice of physical culture.* 2014;(11):24–6.
21. Romanchuk A, Guzii O. Variability and Pattern of Spontaneous Respiration in Different Types of Cardiac Rhythm Regulation of Highly Trained Athletes. *Int J Hum Mov Sport Sci*. 2020;8(6):483–93. doi: 10.13189/saj.2020.080622
22. Shlyk N. *Serdechnyi ritm i tip regulyatsii u detei, podrostkov i sportsmenov* [Heart Rate and the Type of Regulation in Children, Adolescents, and Athletes]. Izhevsk: Udmurt Univ; 2009. [Russian]
23. Pivovarov V. The computerized motion meter. *Biomedical Engineering*. 2006; 40 (2):74-7. doi: 10.1007/s10527-006-0046-2
24. Sorokina N, Selitskiy G, Ilina Ye, Zherdeva A. Mezhpolusharnaya asimmetriya bioelektricheskoy aktivnosti golovnogo mozga i osobennosti regulyatsii serdechnogo ritma u patsiyentov s migren'yu i epilepsiyey. [Interhemispheric asymmetry of brain bioelectrical activity and features of heart rate regulation in patients with migraine and epilepsy]. *Asimmetria*. 2018;12(1):42–54. [Russian]

УДК 61:796.015.6

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕНСОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Романчук А. П., Гузий О. В., Маглёваный А. В.

Резюме. *Целью* данного исследования был сравнительный анализ сенсомоторных реакций у высококвалифицированных спортсменов с различными типами регуляции сердечного ритма

Материалы и методы. Были обследованы 202 высококвалифицированных спортсмена мужского пола в возрасте 22,6±2,8 лет, занимающихся ациклическими видами спорта, - единоборства (каратэ, тхэквондо, кикбоксинг, бокс, вольная борьба, греко-римская борьба, дзюдо, самбо) и игры (водное поло, футбол). Стаж занятий спортом составлял 10,3±3,1 года. Все исследования проводились в предсоревновательном периоде в утренние часы.

По данным исследования показателей вариабельности сердечного ритма у спортсменов определялся тип регуляции сердечного ритма. Согласно определенных типов были сформированы 4 группы. 1 группу (I тип) составили 42 спортсмена, 2 (II тип) - 28 спортсменов, 3 (III тип) - 88 спортсменов, 4 (IV тип) – 44 спортсмена. Исследование сенсомоторной функции проводилось с использованием прибора КИД-3.

Результаты исследования. Показано, что наиболее сбалансированными сенсомоторные реакции являются у спортсменов с III типом регуляции сердечного ритма. Наиболее напряженными сенсомоторные реакции отмечаются при II типе регуляции сердечного ритма, что отображается в выраженной центральной асимметрии управления движениями с ускорением слева на фоне ухудшения точности движений правой (за счет флексоров) и левой (за счет экстензоров) конечностями, и преобладания праворукости. Достаточно напряженными являются сенсомоторные реакции при IV типе регуляции сердечного ритма, характеризующиеся замедлением реакций на синаптическом и периферическом уровнях. При I типе регуляции сердечного ритма нарушения, которые отмечаются на центральном уровне регуляции, касаются асимметрии процессов кратковременной двигательной памяти, существенно снижающиеся за счет процессов в левом полушарии.

Вывод. В работе показано, что различия регуляторного обеспечения сердечного ритма у высококвалифицированных спортсменов сопровождаются характерными отличиями сенсомоторной функции. Последнее может быть полезным для диагностики и последующей коррекции состояний, связанных с развитием перенапряжения и перетренированности.

Ключевые слова: типы автономной регуляция, сердечный ритм, сенсомоторные реакции, спортсмены.

UDC 61:796.015.6

Comparative Characteristics of Sensorimotor Reactions of Highly Qualified Athletes with Different Types of Heart Rate Regulation

Romanchuk A. P., Guzii O. V., Maglyovanyi A. V.

Abstract. *The purpose of the study* was a comparative analysis of sensorimotor reactions in highly trained athletes with different types of heart rate regulation.

Materials and methods. 202 highly trained male athletes aged 22.6±2.8 years, who are engaged in acyclic sports – martial arts (karate, taekwondo, kickboxing, boxing, freestyle wrestling, Greco-Roman wrestling, judo, sambo) and games (water polo, soccer) were examined. The experience in sports was 10.3±3.1 years. All studies were conducted in the pre-competition period in the morning.

Based on the study of heart rate variability in athletes, the type of heart rate regulation was determined. The basis for determining the types of regulation is the classification of heart rate variability indicators, taking into account their inclusion in certain limits. Heart rate variability indicators that reflect the dual-circuit model of heart rate regulation and are used for diagnosis include: total heart rate variability – total power ($ms^{2)}$, very low frequency (ms^2), and stress-index (e.u.), which reflect the various chains of regulatory effects on heart rate.

According to certain data types, 4 groups were formed. 1 group (type I) consisted of 42 athletes, 2 (type II) – 28 athletes, 3 (type III) – 88 athletes, 4 (type IV) – 44 athletes. The study of sensorimotor function was performed using the device KMM-3.

Results and discussion. It is shown that the most balanced sensorimotor reactions are in athletes with type III regulation of heart rate. The most strain sensorimotor reactions are observed in type II regulation of heart rate, which is reflected in the pronounced central asymmetry of movement control with acceleration to the left against the background of deteriorating accuracy of right (due to flexors) and left (due to extensors) limbs, and the right-hand predominance. Sensorimotor reactions are quite strain in type IV of heart rate regulation, which is characterized by slow reactions at the synaptic and peripheral levels. In type I of heart rate regulation, the disorders observed at the central level of regulation relate to the asymmetry of short-term motor memory processes, which are significantly reduced in the left hemisphere.

Conclusion. The study shows that the differences in the regulatory support of heart rate in highly qualified athletes are accompanied by characteristic differences in sensorimotor function. The latter can be useful for the diagnosis and further correction of conditions associated with the development of overexertion and overtraining.

Keywords: types of autonomous regulation, heart rate, sensorimotor reactions, athletes.

ORCID and contributionship:
Oleksandr P. Romanchuk: 0000-0001-6592-2573 [A,B,C,F]
Oksana V. Guzii: 0000-0001-5420-8526 [A,B,C,D]
Anatolii V. Mahlovanyi: 0000-0002-1792-597X [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
Oleksandr P. Romanchuk
Lviv State University of Physical Culture,
Department of Sports Medicine, Human Health
11, Kostiushko Str., Lviv 79007, Ukraine
tel: +380637357566, e-mail: doclfc@ua.fm

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/jmbs06.05.465
UDC 613.72:373.3.09]=111

Zerf Mohammed, Abdelkader Guebli, Mohamed Hadjar Kherfane

Influence of Frequency and Time Implications on Efficacy of Primary School Active Break Programs

Abdel Hamid Ibn Badis University Mostaganem Institute of Physical Education and Sports, Mostaganem, Algeria

Classroom-based physical activity breaks are suggested to positively impact children's attention during their school day. Frequency and time implications are important as decisive factors in structuring primary school active break programs.

The purpose of the study was to research the influence of frequency and time implications on efficacy of primary school active break programs.

Materials and methods. This academic survey was admitted as the first Algerian pilot research among primary schools. Its appointment aims are to test the effect of frequency and time implications as decisive factors in structuring primary school active break programs.

4 teachers and 5-grade class levels took part in the study. A total of 180 children (100 girls and 80 boys), 45 in each class were involved in the study. The average age of the participants was 10.4±0.61 years old. All participants provided their written consent to attend the study. The ethics committee of Physical Education Institute, University of Abdel Hamid Ibn Badis Mostaganem had also given its approval.

All children were divided in four groups. Group 1 (20 boys and 25 girls) had 2 minutes of exercise every 20 minutes of siting. Group 2 (19 boys and 26 girls) had 6 minutes of exercise for every 1-hour of sitting. Group 3 (19 boys and 26 girls) had 9-minute traditional Active Breaks Classroom-Based Physical Activity program integrated within regular day school break periods. Group 4 was a control one with no Active Breaks Classroom-Based Physical Activity program. All teachers, who voluntarily accepted to be engaged in this experience, were asked to apply the video-based physical activity appropriate for their students according to the model and content (time-frequency) and they encouraged their students to replicate their daily base-physical-activity as proposed.

Push, pull, squat, standing chair single-leg balance, flexibility, self-myofascial release and static stretching were used as a complimentary physical activity program.

Results and discussion. This study focuses on three frequencies and time implications of proposed Active Break Physical Classroom Routine. The test confirmed the benefits of active breaks program in groups. The higher scores than in the control group were recorded in the post-tests. This study explains it by the complementary time practised by experimental groups according to Active Breaks Classroom-Based Physical Activity program. Clear significant inverse correlations were established between the active-standing time involved and classroom inactive time chair sitting.

Conclusion. The results of the study confirmed that it is more useful to use the short break program no longer than 5 minutes, frequently repeated with 2 minutes, after every 20 minutes of prolonged static setting. It has to be used as the prominent strategy for structuring the feasible and potential efficacy of primary school Active Break Program. This model is able to decrease sedentary time and increase daily energy expenditure.

Keywords: primary schools, children, physical activity, exercise time and frequency, active break program.

Introduction. Research approves Active Breaks Classroom-Based Physical Activity programs (ABC-PA) as a time-efficient, feasible and appealing approach. However, some minor modifications in terms of the required frequency and intensity of Active Breaks Classroom-Based Physical Activity programs are requested to improve fidelity [1].

In this study the time interventions were advocated. In some studies it was subjected to integrate at

least two 20-min moderate-intensity active breaks a day or 10 to 20-min active breaks as effective time implication, not 5-min active breaks [2, 3]. Dining during other lessons longer than 5 min, claimed by their teachers to be not feasible within a crowded curriculum [4, 5].

Further research will claim to develop more feasible active breaks programs [6, 7].

Aims in the present investigation were three proposed Active Breaks Classroom-Based Physical Activity programs (ABC-PA). There was a challenge toward four-week. Push, pull, squat, standing chair single-leg balance, flexibility, self-myofascial release and static stretching were used as a complimentary PA program (Cooper Institute for Aerobics Research, 2017) [8]. It is recommended by the National Academy of Sports Medicine as easy workouts that involve only 2-4 sets or higher repetition schemes (12–20 repetitions) [9]. It was implicated in this study under the above ABC-PA models.

Group 1 applied the Model (ABC-PA-20-min) of 5 min, practising after every 20 min of static sitting and group 2 applied the Model of 6 min ABC-PA (1h), using it after every one-hour studying, group 3 applied additional to Model 10 min ABC-PA implicated via regular classroom breaks. Figure 1 shows a program and Table 2 shows ABC-PA models and time-frequency repetitions protocol, which are practised in the present study.

To judge their effectiveness, their results were compared with a control group with no ABC-PA. Fitness-Gram battery was used as a comprehensive assessment of school health policies and public health applications (Cooper Institute for Aerobics Research, 2017). It was elaborated by the Cooper Institute and includes five components of health-related fitness: aerobic endurance, muscular strength and muscular endurance, flexibility, and body composition. They were calculated based on health-fitness standards designed according to the age and gender, designed to promote physical activity with the vision of improving the efficiency and effectiveness of school-based physical education [10].

The most comprehensive test battery practises are used in this study as in many educational systems of different countries to prevent the non-communicable diseases arising from an unhealthy lifestyle [11]. They are applied in the present to determine the effect of frequency and time implications on ABC-PA efficiency, such as sufficient bodily activity with more adequate energy expenditure and adjustments of sitting time in the classroom [12].

The purpose of the study was to research the influence of frequency and time implications on efficacy of primary school active break programs.

Materials and methods of research. This academic survey was admitted as the first Algerian pilot research among primary schools. Its appointment aims are to test the effect of frequency and time implications as decisive factors in structuring primary school active break programs (ABC-PA).

Hypothesis in this study is based on 3 proposals of ABC-PA, one is short, 5 min and two – longer than 5 min. These programs were applied in this study by three groups during four weeks using video-based physical activity for the academic years (2017-2018). Figure 1 shows the program and Table 2 presents ABC-PA models and time-frequency repetitions protocol practises in the present study.

All teachers, who voluntarily accepted to be engaged in this experience, were asked to apply the video-based physical activity appropriate for their students according to the model and content (time-frequency) and they encouraged their students to replicate their daily base-physical-activity as proposed.

Participants. The samples included 4 teachers and 5-grade class levels. A total of 180 children (100 girls and 80 boys), 45 in each class were involved in the study. All participants provided their written consent to attend the study. Their characteristics before experimentation beginning, are shown in **Table 1**. The ethics committee of Physical Education Institute, University of Abdel Hamid Ibn Badis

Table 1 – Present characteristics of samples in the pre-test

Variables	Total n = 180	Group 1 n = 45	Group 2 n =45	Group 3 n=45	Group 4 n=45
Age (years)	10.4±0.61	10.1 ±0.92	10.5 ±0.48	10.61 ±0.46	10.22 ±0.80
F at p≤ 0.05	F= 78.55, p=0.21				
B.H (cm)	143±5.22	144.2 ±4.79	143.5 ±4.56	144±3.55	143.83 ±2.99
F at p≤ 0.05	F=120.58, p=0.32				
B.W (kg)	36.52 ±4.82	36.48 ±4.62	37.9 ±3.37	36.88 ±5.02	36.75 ±3.75
F at p≤ 0.05	F=550, p=0.45				
Male	80	20	19	19	22
F at p≤ 0.05	F=74.89, p=0.58				
Female	100	25	26	26	23
F at p≤ 0.05	F=94.45, p=0.22				
Grade level	All class 5 grade level				

Notes: Group 1 with ABC-PA (20min) is the model group with 2 min ABC-PA for every 20 min classroom setting. Group 2 with ABC-PA (1h) is the model group with 6 min ABC-PA at every 54 min classroom setting. Group 3 with ABC-PA (10min) is the model group with 9 min traditional ABC-PA integrated within regular day school break periods. Group 4 was a control one with no ABC-PA. ANOVA One-Way Test (p).

Mostaganem had also given its approval under the code '45/IEPS/2017'.

Test Items and Materials. The test battery consisted of the Fitness Gram battery test. It was recently identified as a significant battery to assess health-related fitness, recorded from the personal aerobic capacity (VO2max) accomplishments, body composition (BMI), muscular strength (upper body – M.S.U.B – and lower body – M.S.L.B), abdominal endurance (E.A) and flexibility (F. L. B).

• Aerobic capacity (VO2max). We based on the reduced Cooper test. The child runs or walks around a marked rectangle measuring 9 × 18 m (the size of a volleyball field) for 6 minutes. Both running and walking are allowed. The test item score is the distance traversed in 6 minutes (measured in meters).

• Body Composition (BMI). We based on body mass index (calculated from height and weight).

• Muscular strength of upper and lower body, abdominal endurance and flexed trunk:

– Muscular strength of the upper body (M.S.U.B). We based on pushing a medicine ball (1 kg) with two hands as far as possible. The starting position is with the feet parallel to each other and shoulder-width apart, with the ball held against the chest. Test item score (better of two attempts) is the distance achieved (measured in meters).
– Muscular strength of the lower body (M.S.L.B). We based on the vertical jump test. The student jumped vertically as high as possible, using both arms and legs to assist in projecting the body upwards.
– Flexibility (F. L. B). We based on tests "sit and reach" to measure lower back and hamstring muscle flexibility. The score is recorded to the nearest centimetre or half-inch as the distance is reached by the hand.
– Abdominal Endurance (E.A). We based on Abdominal Curl-Sit Up endurance tests typically conducted over one minute and measure the maximum number of correctly performed sit-ups in that time.

Procedure. All samples were educated and evaluated individually. Each test item was clarified and demonstrated before the child started. The tests were taken before and after the realisations of the active break programs proposed for each sample. Practice by experimental groups was prepared based on video exercises. **Table 2** shows the model time of repetitions and total sending voluntary time and **Figure 1** shows the content and **Figure 2** the frequently complimentary time blew ABC-PA modalities proposed. For the progress of participants, we based on Max's child repetitions to improve cardiopulmonary fitness and reduce their sitting static at desks [11].

Table 2 – Present ABC-PA models and time-frequency repetitions protocol practises in the present study

Model	Time implication	Frequency(F)	Total per day program repetitions
ABC-PA (20 min)	2 minutes for every 20 minutes of sitting	2min*3 by one hour	36
ABC-PA (1h)	6 min for every 1-hour of sitting	6min*1 by one hour	36
ABC-PA (10 min)	Break recreation periods	9min*1	20

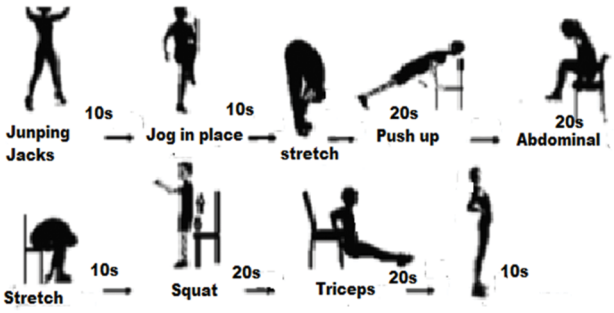


Figure 1 – Present content of ABC-PA program

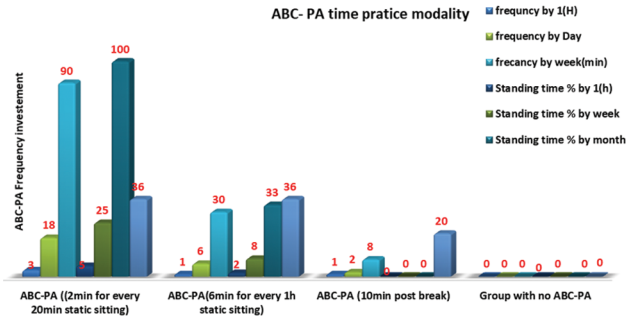


Figure 2 – Present frequently complimentary time blew ABC-PA modalities proposed

Data Analysis. The collected data were tabulated and statistically analysed using IBM SPSS Statistics 16.01 (Armonk, NY, USA). Arithmetic average (X), standard deviation (SD), person correlations (r), ANOVA One-Way and LSD were computed as the sample's entire multiple comparison tests [13]. The results were considered significant at p 0.05.

Results. Our samples are homogeneous in all pre-test in Tables 1 and 3. It is support by the insignificance of ANOVA one way in the pre-test. The inverse of post-test records for the advantage of active break programs were compared to control group results.

Fitness Gram battery test confirmed the benefits of active breaks program in groups. The higher scores than in the control group were recorded in the post-tests. This study explains it by the complementary time practised by experimental groups according to ABC-PA and it is enumerated in **Figure 1-2** and **Tables 3-4**. Clear significant inverse correlations were

Table 3 – Present pre- and post-test physical fitness samples results

Variables			Group1	Group2	Group3	Group4
VO2max	Pre-test	X±SD	42.28 ±4.55	43.49 ±4.78	42.55 ±7.22	43.24 ±5.22
	Post-test		44.98±2.32	44.69±3.03	44.55±2.46	42.94±1.67
F at p≤ 0.05	Pre-test	F=54.22, p=0.43				
	Post-Test	F=6.04, p=0.00				
BMI	Pre-test	X±SD	22.55±1.55	21.88 ±2.45	22.23 ±1.85	22.44 ±1.47
	Post-test		21.32 ±1.88	21.48±1.44	21.51 ±2.82	22.65 ±3.09
F at p≤ 0.05	Pre-test	F =19.22, p=0.64				
	Post-Test	F= 7.46, p=0.00				
M.S.U. B	Pre-test	X±SD	2.42 ±2.35	2.44 ±3.42	2.34 ±2.52	2.40 ±3.42
	Post-test		2.94 ±1.35	2.78 ±1.42	2.66 ±1.02	2.40 ±1.42
F at p≤ 0.05	Pre-test	F=22, p=0.46				
	Post-Test	F= 7.26, p=0.00				
M.S.L. B	Pre-test	X±SD	11.92 ±2.55	11.81 ±3.02	11.74 ±2.52	11.78 ±3.22
	Post-test		15.75 ±2.03	14.52±2.17	14.08 ±2.19	12.09 ±2.08
F at p≤ 0.05	Pre-test	F=75, p=0.41				
	Post-Test	F= 8.26, p=0.00				
E. A	Pre-test	X±SD	8.88 ±3.33	7.89 ±2.98	8.22 ±5.45	7.98 ±4.22
	Post-test		14.58 ±5.48	13.99±2.78	13.75 ±4.84	9.02 ±3.43
F at p≤ 0.05	Pre-test	F=12.2, p=0.56				
	Post-Test	F= 7.27, p=0.00				
F. L. B	Pre-test	X±SD	14.55 ±2.58	13.99 ±2.78	14.37 ±4.88	14.72 ±3.42
	Post-Test		17.05 ±1.45	16.09±1.65	15.25 ±2.09	14.04 ±1.52
F at p≤ 0.05	Pre-test	F= 122, p=0.85				
	Post-Test	F=6.48, p=0.00				

Notes: Body Composition (BMI)/Muscular strength Upper body (M.S.U.B)/Muscular strength lower body (M.S.L.B)/Flexibility (F. l. B)/Endurance Abdominal (E.A), Arithmetic Average (X), Standard Deviation (SD), ANOVA One-Way Test (p).

Table 4 – Multiple Comparisons built on the models used and the voluntary time standing implied

Dependent Variable	(I)	(J)	Mean Difference (I-J)	P≤0.05
Daily	Group1	Group2	4.22**	0.00
		Group3	6.78**	0.00
		Group4	8.38**	0.00
Week	Group1	Group2	4.04**	0.00
		Group3	5.18**	0.00
		Group4	7.58**	0.00
Month	Group1	Group2	4.32**	0.00
		Group3	5.45**	0.00
		Group4	7.98**	0.00

Note: *The mean difference (p, ANOVA One-Way Test) is significant at the 0.05 level.

established between the active-standing time involved and classroom inactive time chair sitting, which is outlined in **Table 5**. Although based on LSD post-test, all multiple comparisons calculated are in the interest of ABC-PA (20 min). The efficacy of time implications and frequencies per day were recorded to promote the sufficient levels of physical activity to achieve adequate energy expenditure with significance demanded by standing desk at the everyday classroom compared with model of one-hour and recreational breaks periods. Frequencies compared to other models were outlined in the present study via their time implications and their sanding discs. The feasible and potential effectiveness were revealed in this study as decisive factors in structuring primary School Active Break Program, which is able to enhance schooled bodies global mobility with the required standing discs sitting adjustments.

Table 5 – The Pearson correlation between voluntary time standing and classroom static sitting

Pearson Correlation		1 Group	2 Group	3 Group	4 Group
Day	N=45	0.82**	-0.76**	-0.84**	0.98**
Week		0.74**	-0.72**	-0.81**	0.96**
Month		0.78**	-0.75**	-0.80**	0.92**

Note: Set at P≤0.05 affirmed by SPSS at 0.01 **.

Discussion. The purpose of the study was to test the effect of frequency and time implications as decisive factors in structuring primary school active break programs (ABC-PA). This study compared previous active break interventions. Claims via their

time implication support under two subjections, 10 to 20-min per day versus 3*5-min at the classroom [2]. Some modifications were requested regarding the required intensity and frequency of the ACTI-BREAKS to improve fidelity [1].

Our findings highlight all the ABC-PA times and frequencies modalities proposed. The ideal strategies were admitted to promote meaningful classroom bodily activity routine [14], considering the results archived by the control group in the post-test.

Advances in the current study owed to the complimentary time active break followed by our experimental groups, are shown in Figure 2 and Table 2. Fitness-Gram was accommodated as a comprehensive battery of health-related fitness assessments [8], in the interest of all classroom-based, physical activity interventions practised [15]. Time-efficient physical activity strategies are advanced as beneficial and they increase children's daily physical activity during school hours [16]. They should be set in Algerian studies as requested based on practice needs for our primary schools [17].

Krause, et al. propose these methods as strategies to decrease the time children spend in this inactivity setting associated with a wide range of health problems [18], including the decline in functional capacity, and a reduction in skeletal muscle capacity (cardiorespiratory endurance, strength, flexibility, muscular endurance, reaction and movement times, balance) [19].

The limit results achieved by the control group in the post-test were established in the case of our education system. It was explained due to their sitting in their classrooms, which exceeds 6 hours per day.

The Algerian preventive studies documented inactive time in classroom as high risk factor for no communicable diseases strongly related to obesity and overweight among our children [20].

The LSD Post Hoc tests were carried out to identify the effect of frequency and time implications as decisive factors in structuring primary school activities-break programs. Our findings confirmed the judgment of Glapa et al., that frequently active break program, which is 5 min long, is more effective than those which are longer [6]. Shown by E Sousa-Sá et al. (2020) the number of breaks, with intensifications, increase energy expenditure and interrupting sitting time [21].

This study encouraged the use of 2-minute ABC-PA after every 20 minutes per day after static-sitting in the classroom. This model is more satisfactory than other models of increasing the daily physical activity of children during school hours [5]. It was emphasized in this study by the significant inverse correlation between active standing time and inactive chair sitting time in the classroom [22], which was listed in **Table 5**. Enabling Algerian primary children to improve their standing desks and it logically reduces their excessive per day sitting time [17] monitored in **Figure 2**.

Therefore, in accordance with the recommendations of active break programs, we agree that short active breaks (e.g. <5 min) were able to increase children's daily physical activity more during school hours than long ones.

This study recorded the feasibility and potential of a 2-minute ABC-PA repeated repeatedly after each fixed 20-minute session in the classroom.

Physical medicine and rehabilitation studies advocated it as an appropriate time for postural rest to be performed during 2 minutes, after every 20 to 30 minutes of prolonged static preparation [16]. This study advanced due to its frequency and time appropriate physical activity capable of increasing energy intake and interrupting sitting time [21, 23] advocate the replacement of sitting with standing as one of several recommendations to reduce sitting time and increase daily energy intake to prevent long-term weight gain.

Reports across this study demonstrate a positive impact on classroom time standing discs, overall energy expenditure, and cardio-metabolic outcomes [24]. Researchers are allowed to recommend it to Algerian primary schools in all its parts (administration – teachers – parents and students). Application of the short model for no longer than 5 minutes as a prominent strategy are used by teachers to increase children's daily physical activity during school hours [4].

Conclusion. The study is supported by the objective of the study and statistics applied. Our outcomes confirmed that it is better to use the short break program no longer than 5 minutes, frequently repeated with 2 minutes, after every 20 minutes of prolonged static setting. It has to be used as the prominent strategy for structuring the feasible and potential efficacy of primary school Active Break Program. This model was accepted in this study by their total standing disks per day as more satisfactory one than the other models proposed in this study. We considered a potential strategy to reduce sitting time and increase daily energy expenditure in this study.

Acknowledgements

The results confirmed that total time standing in the classroom is one of several recommendations to structure the feasible and potential efficacy of primary school Active Break Program. This model is able to decrease sedentary time and increase daily energy expenditure

Conflicts of Interest

The authors declare there is no conflict of interest

References

1. Watson A, Timperio A, Brown H, Hesketh KD. Process evaluation of a classroom active break (ACTI-BREAK) program for improving academic-related and physical activity outcomes for students in years 3 and 4. *BMC Public Health*. 2019 May 24;19(1):633. PMID: 31126278. PMCID: PMC6533703. doi: 10.1186/s12889-019-6982-z
2. Stapp AC, Prior LF. The Impact of Physically Active Brain Breaks on College Students' Activity Levels and Perceptions. *J Physical Activity Res*. 2018; 3(1): 60-67. doi: 10.12691/jpar-3-1-10
3. Liu F, Wang W, Ma J, Sa R, Zhuang G. Different associations of sufficient and vigorous physical activity with BMI in Northwest China. *Sci Rep.* 2018 Sep 3; 8(1): 13120. PMID: 30177717. PMCID: PMC6120905. doi: 10.1038/s41598-018-31227-6
4. Heneghan RN, Baker G, Thomas K, Falla D, Rushton A. What is the effect of prolonged sitting and physical activity on thoracic spine mobility? An observational study of young adults in a UK university setting. *BMJ Open.* 2018 May 5; 8(5): e019371. PMID: 29730619. PMCID: PMC5942425. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019371
5. Watson A, Timperio A, Brown H, Best K, Hesketh KD. Effect of classroom-based physical activity interventions on academic and physical activity outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2017 Aug 25; 14(1): 114. PMID: 28841890. PMCID: PMC5574081. doi: 10.1186/s12966-017-0569-9
6. Glapa A, Grzesiak J, Laudanska-Krzeminska I, Chin MK, Edginton CR, Mok MMC, et al. The Impact of Brain Breaks Classroom-Based Physical Activities on Attitudes toward Physical Activity in Polish School Children in Third to Fifth Grade. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Feb 21; 15(2): 368. PMID: 29466285. PMCID: PMC5858437. doi: 10.3390/ijerph15020368
7. Kohl HW III., Murray TD, Salvo D. *Foundations of physical activity and public health*. Champaign, IL: Human Kinetics; 2020.
8. Cooper Institute for Aerobics Research. *FitnessGram administration manual: the journey to MyHealthyZone.* Champaign, IL: Human Kinetics; 2017.
9. National Academy of Sports Medicine. *NASM essentials of personal fitness training.* Philadelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
10. Cooper KH, Greenberg JD, Castelli DM, Barton M, Martin SB, Morrow JR Jr. Implementing Policies to Enhance Physical Education and Physical Activity in Schools. *Res Q Exerc Sport*. 2016 Jun;87(2):133-40. PMID: 27100264. doi: 10.1080/02701367.2016.1164009
11. Graham DJ, Hipp JA. Emerging Technologies to Promote and Evaluate Physical Activity: cutting-edge research and future directions. *Front Public Health*. 2014 Jun 27; 2: 66. PMID: 25019066. doi: 10.3389/fpubh.2014.00066
12. Hills AP, Dengel DR, Lubans DR. Supporting public health priorities: Recommendations for physical education and physical activity promotion in schools. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015 Jan-Feb; 57(4): 368-74. PMID: 25269062. doi: 10.1016/j.pcad.2014.09.010
13. Masanovic B, Milosevic Z, Bjelica D. Comparative study of anthropometric measurement and body composition between soccer players from different competitive levels, elite and sub-elite. *Pedagogics, psychology, medical-biological problems of physical training and sports*. 2019; 23(6): 282-7. doi: 10.15561/18189172.2019.0602
14. Chin MK, Edginton CR, Tang MS. School physical education and health: A model of best practice, integrating local context with global trends. *Glob J Health Phys Educ Pedagog.* 2012; 1: 251-282.
15. Aparicio VA, Soriano-Maldonado A, Buitrago F, Félix-Redondo FJ, Fernández-Bergés D. The Role of Sex and Domestic Physical Activity on the Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity. The HERMEX Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016 Oct; 69(10): 983-986. PMID: 27453252. doi: 10.1016/j.rec.2016.04.050
16. Cassidy JT, Petty RE, Laxer R, Lindsley C. *Textbook of pediatric rheumatology.* Philadelphia, PA: Saunders; 2011.
17. Zerf M. Breaks in primary schools and their influence on maintaining and promoting physical fitness and wellness at the level of middle schools. *Timisoara Physical Education & Rehabilitation Journal*. 2018; 11(21): 7-12. doi: 10.2478/tperj-2018-0010
18. Krause JM, Benavidez EA. Potential influences of exergaming on self-efficacy for physical activity and sport. *J Phys Educ Recreat Dance*. 2014; 85: 15-20. doi: 10.1080/07303084.2014.884428
19. Türk Y, Theel W, Kasteleyn MJ, Franssen FME, Hiemstra PS, Rudolphus A, et al. High-intensity training in obesity: a meta-analysis. *Obes Sci Pract*. 2017; 3(3): 258-271. PMID: 29071102. PMCID: PMC5598019. doi: 10.1002/osp4.109
20. Zerf M. Dance-based body-movement as kinesthetic therapy to reduce the impact of Prolonged Periods Classroom Settings Algerian Primary School. *World News of Natural Sciences*. 2019; 23: 56-68.
21. Sousa-Sá E, McNeill J, Pereira JR, Zhang Z, Okely AD, Santos R. Systematic Review on the Associations between Objectively Measured Breaks in Sitting Time and Cardiovascular Health in Youth. *Int J Phys Edu Fitness Sports.* 2020; 1:26-43. doi: 10.34256/ijpefs2013
22. Le Masurier GC, Corbin CB, Baker K, Byl J. *Fitness for life Canada: preparing teens for healthy, active lifestyles*. Champaign, IL: Human Kinetics; 2017.

23. Saeidifard F, Medina-Inojosa JR, Supervia M, Olson TP, Somers VK, Erwin PJ, et al. Differences of energy expenditure while sitting versus standing: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25(5): 522-538. PMID: 29385357. doi: 10.1177/2047487317752186
24. Mantzari E, Galloway C, Wijndaele K, Brage S, Griffin SJ, Marteau TM. Impact of sit-stand desks at work on energy expenditure, sitting time and cardio-metabolic risk factors: Multiphase feasibility study with randomised controlled component. *Prev Med Rep*. 2018 Nov 26; 13: 64-72. PMID: 31304079. PMCID: PMC6603239. doi: 10.1016/j.pmedr.2018.11.012

УДК 613.72:373.3.09]=111

ВПЛИВ ЧАСТОТИ ТА ТРИВАЛОСТІ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОГРАМ АКТИВНИХ ПЕРЕРВ У ПОЧАТКОВІЙ ШКОЛІ

Зерф Мохаммед, Абделькадер Геблі, Мохамед Хаджар Херфане

Резюме. *Метою* дослідження було дослідити вплив частоти та тривалості активних перерв на ефективність програм активних перерв у початковій школі.

Матеріали та методи. Це дослідження було визнано першим алжирським пілотним проектом серед початкових шкіл. Його призначення мало на меті перевірити вплив наслідків частоти та тривалості як вирішальних факторів у побудові програм активних перерв у початковій школі.

У дослідженні брали участь 4 вчителі та 5 класів. Усього дослідження охоплювало 180 дітей (100 дівчат та 80 хлопчиків), по 45 у кожному класі. Середній вік учасників становив 10,4±0,61 років. Усі учасники надали письмову згоду на участь у дослідженні. Комітет з етики Інституту фізичного виховання Університету Абдель Хаміда Ібн Бадіса Мостаганема також схвалив його.

Усі діти були поділені на чотири групи. Учні з Групи 1 (20 хлопчиків та 25 дівчаток) після кожних 20 хвилин сидіння за партою виконували вправи упродовж двох хвилин. У Групі 2 (19 хлопчиків та 26 дівчаток) вправи виконували упродовж шести хвилин після кожної години сидіння. У Групі 3 (19 хлопчиків та 26 дівчаток) застосовували 9-хвилинну традиційну програму активних перерв у класі, інтегровану до звичайних шкільних програм. Група 4 була контрольною і не мала програми фізичної активності на основі активних перерв у класі. Усіх учителів, які добровільно погодилися взяти участь в дослідженні, попросили використовувати відеозаписи для учнів, відповідно до моделі та змісту (час-тривалість), і заохочувати своїх учнів щоденно повторювати запропоновані базові фізичні вправи. До програми фізичної активності було включено такі вправи: віджимання, тягу, присідання, підйоми зі стільця на одній нозі, вправи на гнучкість, міофасціальний реліз та статичний стретчінг

Результати і обговорення. У цьому дослідженні зосереджено увагу на трьох варіантах частоти і тривалості запропонованих фізичних вправ під час активних перерв. Проведене дослідження підтвердило переваги програми коротких активних перерв у класах. Вищі показники, ніж у контрольній групі, були зафіксовані у тестах після запровадження відповідних програм. Дане дослідження пояснює це додатковим часом, який використовували в експериментальних групах відповідно до програми фізичної активності на основі активних перерв у класі. Були встановлені достовірно значущі зворотні кореляційні зв'язки між активним часом стояння та неактивним часом сидіння на кріслі.

Висновок. Результати дослідження підтвердили, що корисніше використовувати короткотривалу програму активної перерви не довше 5 хвилин, з частотою повторень через 2 хвилини, після кожних 20 хвилин перебування у статичному положенні. Цю модель слід використовувати як головну стратегію для побудови можливої та потенційної ефективності програми активних перерв у початковій школі. Вона здатна скоротити час сидіння за партою та збільшити щоденні витрати енергії.

Ключові слова: початкові школи, діти, фізична активність, тривалість і частота вправ, програма активних перерв.

УДК 613.72: 373.3.09] = 111

ВЛИЯНИЕ ЧАСТОТЫ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ АКТИВНЫХ ПЕРЕРЫВОВ В НАЧАЛЬНОЙ ШКОЛЕ

Зерф Мохаммед, Абделькадер Гебли, Мохамед Хаджар Херфане

Резюме. *Целью* исследования было изучить влияние частоты и длительности активных перерывов на эффективность программ активных перерывов в начальной школе.

Материалы и методы. Это исследование было признано первым алжирским пилотным проектом среди начальных школ. Его целью было проверить влияние последствий частоты и продолжительности как решающих факторов в построении программ активных перерывов в начальной школе.

В исследовании принимали участие 4 учителя и 5 классов. Всего исследование охватывало 180 детей (100 девочек и 80 мальчиков), по 45 в каждом классе. Средний возраст участников составил

10,4±0,61 лет. Все участники предоставили письменное согласие на участие в исследовании. Комитет по этике Института физического воспитания Университета Абдель Хамида Ибн Бадиса Мостаганема также одобрил его.

Все дети были разделены на четыре группы. Ученики из группы 1 (20 мальчиков и 25 девочек) после каждых 20 минут сидения за партой выполняли упражнения в течение двух минут. В группе 2 (19 мальчиков и 26 девочек) упражнения выполняли в течение шести минут после каждого часа сидения. В группе 3 (19 мальчиков и 26 девочек) применяли 9-минутную традиционную программу активных перерывов в классе, интегрированную в обычных школьных программах. Группа 4 была контрольной, и не имела программы физической активности на основе активных перерывов в классе. Всех учителей, добровольно согласившихся принять участие в исследовании, попросили использовать видеозаписи для учащихся, согласно модели и содержания (время продолжительность), и поощрять своих учеников ежедневно повторять предложенные базовые физические упражнения. В программу физической активности были включены следующие упражнения: отжимания, тяга, приседания, подъемы со стула на одной ноге, упражнения на гибкость, миофасциальный релиз и статический стретчинг.

Результаты и обсуждение. Данное исследование сосредоточено на трех вариантах частоты и продолжительности предложенных физических упражнений во время активных перемен. Проведенное исследование подтвердило преимущества программы коротких активных перерывов в классах. Более высокие показатели, чем в контрольной группе, были зафиксированы в тестах после введения соответствующих программ. Данное исследование объясняет это дополнительным временем, которое использовали в экспериментальных группах в соответствии с программой физической активности на основе активных перерывов в классе. Были установлены достоверно значимые обратные корреляционные связи между активным временем стояния и неактивным время сидения на кресле.

Выводы. Результаты исследования подтвердили, что полезнее использовать кратковременную программу активной перерыва не более 5 минут, с частотой повторений через 2 минуты, после каждых 20 минут пребывания в статическом положении. Эту модель следует использовать как главную стратегию для построения возможной и потенциальной эффективности программы активных перерывов в начальной школе. Она способна сократить время сидения за партой и увеличить ежедневные расходы энергии.

Ключевые слова: начальные школы, дети, физическая активность, продолжительность и частота упражнений, программа активных перерывов.

ORCID and contributionship:
Zerf Mohammed : 0000-0001-5013-5446 A,B,C,D,E,F
Abdelkader Guebli : 0000-0001-5314-4903 A,B,C,D,E,F
Mohamed Hadjar Kherfane : 0000-0003-3353-6154 A,B,C,D,E,F

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

CORRESPONDING AUTHOR
Zerf Mohammed
Abdel Hamid Ibn Badis University Mostaganem Institute of Physical Education and Sports
BP 227 St., Mostaganem 27000, Algeria
tel: 213773450124, e-mail: biomeca.zerf@outlook.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/jmbs06.05.473
УДК 796.035:797.2]:378.091.212-055.2
Іванська О. В.

ПІДВИЩЕННЯ ФІЗИЧНОЇ ПІДГОТОВЛЕНОСТІ СТУДЕНТОК ЗАСОБАМИ ОЗДОРОВЧОГО ПЛАВАННЯ

Запорізький національний університет, Україна

Мета – обґрунтування експериментальної програми секційних занять із комплексним використанням засобів оздоровчого плавання для студенток закладу вищої освіти, яка спрямована на підвищення рівня їхнього фізичного стану.

Матеріал та методи. Теоретичний аналіз науково-методичної літератури, узагальнити наукові дані з сучасних підходів щодо організації системи фізичного виховання студентів закладу вищої освіти, педагогічне спостереження та педагогічний експеримент тестування загальної фізичної підготовленості. Для оцінки рівня фізичної роботоздатності використано субмаксимальний тест PWC_{170} та пробу Руф'є-Діксона.

Результати. Запропоновано експериментальну програму секційних занять з комплексним використанням засобів оздоровчого плавання для студенток 18-19 років закладу вищої освіти, яка передбачає раціональний розподіл засобів фізичного виховання й нормування обсягу та інтенсивності фізичних навантажень. Доведено, що після експерименту в обстежених дівчат спостерігалося вірогідне ($p<0,05$) підвищення рівня фізичної роботоздатності на 9%, динамометрії правої руки на 6,5%, сили м'язів пресу на 5% та результатів у тестах на спритність і гнучкість відповідно на 0,65% та 7%. Водночас, зміни інших показників були статистично не суттєвими.

Дані вказують на позитивний вплив секційних занять з оздоровчого плавання на фізичний стан студенток 18-19 років.

Висновки. Впровадження в систему фізичного виховання студенток 18-19 років розробленої експериментальної програми секційних занять із комплексним використанням засобів оздоровчого плавання сприяло суттєвому поліпшенню їхнього фізичного стану. Так, на момент закінчення річних секційних занять за авторською програмою в дівчат експериментальної групи виявлені достовірно ($p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,001$) більш високі, порівняно з контрольною групою, величини їхньої фізичної роботоздатності, фізичної підготовленості, функціонального стану кардіореспіраторної системи, фізичного здоров'я. Отримані в ході формувального експерименту результати свідчать про високу ефективність розробленої програми секційних занять для студенток 18-19 років із комплексним використанням засобів оздоровчого плавання, що дає підстави рекомендувати її для практичного впровадження в систему фізичного виховання студентів закладів вищої освіти.

Ключові слова: оздоровче плавання, студентки, фізичний розвиток, функціональний стан, секційні заняття.

Вступ. На сьогодні стан здоров'я студентської молоді є одним із найбільш об'єктивних критеріїв загального рівня здоров'я сучасного суспільства, тому проблема його постійного покращення безумовно є актуальною [1, 2].

На думку більшості фахівців, значна роль у підвищенні фізичної підготовленості, функціонального стану, у покращенні фізичного й психічного здоров'я студентів різного віку та статі відводиться системі фізичного виховання студентської молоді, що підтверджено численними науковими дослідженнями. За твердженням багатьох фахівців, досить перспективним напрямом вирішення окресленої проблеми може бути впровадження в систему фізичного виховання студентів закладів вищої освіти нових програм секційних занять із комплексним використанням засобів оздоровчого плавання, які мають високу популярність серед студентів і характеризуються вираженим загальнооздоровчим ефектом.

Оздоровча роль плавання складається з сприятливого впливу на організм води та плавальних рухів [3, 4].

Систематичні заняття плаванням, які доповнюються спеціальними вправами на суші, допомагають розвивати та укріплювати м'язову систему людини, та покращують формуванню правильної постави.

Заняття плаванням, у процесі яких задіяні практично усі основні групи м'язів, ефективно сприяють гармонійному розвитку тулуба людини, особливо у віці до 25 років, коли розвивається організм, має велику пластичність і легко піддається корегуючим діям. Заняття з оздоровчого плавання позитивно впливає також й на серцево-судинну систему, дихальну систему.

У зв'язку з тим, що у процесі плавання домінує горизонтальне положення тіла, навантаження на серце значно знижується (не має необхідності долати гідростатичний тиск крові), активізація системи зовнішнього дихання сприяє насиченню киснем

організму, також судинної системи, і більш доступним є приплив венозної крові до серця.

При оптимальному дозуванні плавального навантаження, у тих хто систематично займається плаванням спостерігається зниження ЧСС у спокої та зниження артеріального тиску, що свідчить про більш економну роботу серця, збільшення потужності його скорочень і в цілому про зміцнення серцево-судинної системи [1, 5].

У людей які займаються плаванням серце більш потужне, витривале та економне. Треноване серце плавця витрачає менше зусиль на перекачування крові через організм, і тим самим заощаджує значну кількісті життєвої енергії [6].

Розробка та практичне впровадження у систему фізичного виховання студентів нових експериментальних програм секційних занять з оздоровчого плавання передбачає врахування особливостей жіночого та чоловічого організмів, зокрема при плануванні обсягу та інтенсивності фізичних навантажень, пульсових режимів при їх виконанні, використанні специфічного додаткового обладнання, а також при оцінці функціонального стану основних фізіологічних систем організму та загального фізичного стану [6].

Мета дослідження – обґрунтування експериментальної програми секційних занять із комплексним використанням засобів оздоровчого плавання для студенток закладу вищої освіти, яка спрямована на підвищення рівня їхнього фізичного стану.

Матеріал та методи дослідження. Педагогічний експеримент був проведений на базі Запорізького національного університету у періоді з 2019 р. по 2021 р. Заняття проводилися оффлайн, але у квітні-травні 2020 року були заборонені будь-які заняття (локаут), зокрема в басейнах України, проводили заняття дистанційно (теоретичний матеріал, та виконували фізичні вправи самостійно). В дослідженні прийняли участь 46 студенток 18-19 років, які займалися 2 рази на тиждень по 60 хвилин, загальна кількість занять 108 годин на рік.

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.

Теоретичний аналіз науково-методичної літератури, узагальнення наукових даних сучасних підходів щодо організації системи фізичного виховання студентів закладу вищої освіти. Використовували педагогічні спостереження та педагогічний експеримент. Тестування загальної фізичної підготовленості (спритність, витривалість, швидкість, швидкісно-силові, силові, координаційні здібності, гнучкість) здійснене за допомогою традиційних тестів: біг на 30 м, човниковий біг 4 х 9 м, стрибки вгору та у довжину з місця, нахили тулуба вперед із гімнастичної лавки, динамометрія правої та лівої рук, згинання-розгинання рук в упорі лежачи, проба Ромберга).

Для оцінки рівня фізичної роботоздатності використано субмаксимальний тест PWC_{170} та пробу Руф'є-Діксона.

Експериментальний матеріал опрацьований на персональному комп'ютері за допомогою пакетів статистичних програм «Statistika 7.0» і EXEL.

Результати дослідження та їх обговорення. Під час занять плаванням дозволяє нам констатувати вплив фізичного навантаження з можливістю поступового покращення показників функціонального стану організму та подальшої адаптації студентів. Таке становище цілком підтверджує актуальність оздоровлення студентів та інших груп населення, саме, за допомогою занять плаванням, які, в свою чергу, мають величезний вплив й на рівень загальної та спеціальної фізичної підготовленості.

Експериментальна програма секційних занять з оздоровчого плавання розроблена з урахуванням основних принципів фізичного виховання та віку студенток, а в процесі її реалізації вирішувалися виховні та оздоровчо-гігієнічні завдання [7, 8].

До переліку засобів загальної фізичної підготовки було включено степ-аеробіку, заняття ритмічною та атлетичною гімнастикою та біг по пересіченій місцевості; засобами технічної підготовки були навчання, закріплення і вдосконалення техніки плавання стилями кролю й брасу, а спеціальної фізичної підготовки – вправи для розвитку силових, швидкісно-силових здібностей, спеціальної витривалості, які використовувалися безпосередньо у водному середовищі.

Аналіз результатів експерименту засвідчив, що загалом запровадження програма секційних занять із оздоровчого плавання серед студенток 18-19 років Запорізького національного університету сприяло достовірному ($p<0,05$) покращенню деяких показників їхньої фізичної роботоздатності й загальної фізичної підготовленості (**табл. 1**).

Доведено, що після експерименту в обстежених дівчат спостерігалося вірогідне ($p<0,05$) підвищення рівня фізичної роботоздатності на 9%, динамометрії правої руки на 6,5%, сили м'язів пресу на 5% та результатів у тестах на спритність і гнучкість відповідно на 0,65% та 7%. Водночас, зміни інших показників були статистично не суттєвими.

Дані вказують на позитивний вплив секційних занять з оздоровчого плавання на фізичний стан студенток 18-19 років, але відсутність явних змін

Таблиця 1 – Показники фізичної роботоздатності та загальної фізичної підготовленості студенток 18-19 років (n=46) на початку й після експерименту ($\bar{x} \pm S$)

Тести та показники	До експерименту	Після експерименту
$aPWC_{170}$, кгм·хв$^{-1}$	530,97±13,54	550,29±11,87
Індекс роботоздатності, у.о.	10,44±0,42	9,48±0,49*
Динамометрія правої руки, кг	19,63±0,59	20,92±0,54*
Динамометрія лівої руки, кг	17,59±0,64	18,55±0,79
Стрибок угору з місця, см	32,59±0,81	34,31±0,83
Стрибок у довжину з місця, см	167,22±1,54	170,65±1,83
Згинання-розгинання рук в упорі лежачи, к-ть разів	20,81±0,77	21,22±0,64
Човниковий біг 4 х 9 м, с	12,19±0,04	12,00±0,03*
Біг 30 м, с	6,03±0,09	5,96±0,08
Проба Ромберга, с	25,11±1,29	26,75±1,28
Нахили тулуба, см	18,91±0,73	20,19±0,71*
Сила м'язів пресу, к-ть разів	38,24±0,75	40,11±0,79*
Сила м'язів спини, к-ть разів	24,12±0,84	25,03±0,65

Примітки: * – p <0,05 порівняно з початком експерименту; у.о. – умовні одиниці.

у результатах окремих тестів з фізичної підготовленості, рівня функціонального стану системи зовнішнього дихання й деяких важливих показників серцево-судинної системи свідчила про необхідність удосконалення цієї програми, зокрема, шляхом додаткового використання інших видів фізичних вправ, які мають високий рівень популярності серед дівчат-студенток. Запропоновано експериментальну програму секційних занять з комплексним використанням засобів оздоровчого плавання для студенток 18-19 років закладу вищої освіти, яка передбачає раціональний розподіл засобів фізичного виховання й нормування обсягу та інтенсивності фізичних навантажень [9, 10].

Запровадження серед студенток 18-19 років програми сприяє підвищенню рівня їхньої фізичної роботоздатності, загальної фізичної підготовленості, стану здоров'я та функціонального стану систем кровообігу і зовнішнього дихання.

Висновки. Дослідження показали, що використання серед студенток 18-19 років експериментальної програми ЗНУ з оздоровчого плавання сприяло покращенню показників їхнього загального фізичного стану.

Отримані в ході експерименту результати свідчать про ефективність програми секційних занять для студенток 18-19 років із комплексним використанням засобів оздоровчого плавання, що дає підстави рекомендувати її для практичного впровадження в систему фізичного виховання студентів закладів вищої освіти. Розширено дані щодо кількісних та якісних характеристик показників загального фізичного стану студенток 18-19 років, що сприяє вдосконаленню системи медико-біологічного контролю за станом здоров'я студентської молоді.

Перспективою подальших досліджень є розробка і практичне впровадження програми секційних занять із комплексним використанням інших видів фізичних вправ. Актуальність питання, щодо розробки та практичного впровадження, в систему фізичного виховання закладів вищої освіти нових програм секційних занять з різних видів фізичних вправ, що зумовлено відповідними змінами в організації навчального процесу студентів із фізичного виховання, щодо ефективності комплексного підходу в організації секційних занять, який ураховує використання різних видів фізичних вправ, що мають високу популярність серед студентської молоді.

References

1. Arefyev VG. Adaptacijni peredumovy dyferenciaciyi rozvyvalno-ozdorovchyh zanyat z fizychnoyi kultury [Adaptation prerequisites for differentiation of educational and wellness activities in physical culture]. *Naukovyj chasopys NPU imeni MP Dragomanova. Seriya 15: Naukovo-pedagogichni problemy fizychnoyi kultury (fizychna kultura i sport)*. 2015; 3(2): 7-10. [Ukrainian]
2. Blavt OZ. Plavannya yak metod pozbavlennya hvoroby ozhyrinnya studentiv specialnogo medychnogo viddilennya v umovah vuzu [Swimming as a method of getting rid of the disease obesity of students of a special medical department in a university]. *Pedagogika, psyhologiya ta medko-biologichni problemy fizychnogo vyhovannya i sportu*. 2010; 1: 17-25. [Ukrainian]
3. Artemov AB, Kachuryn AY, Kremneva YG. Organyzacyya fyzycheskogo vospytanyya studentov v MIITe [Organization of physical education of students in MIIT]. *Teorya y praktyka fyzycheskoj kultury*. 2002; 5: 22. [Russian]
4. Bryskin YuA. *Ozdorovche plavannya* [Health swimming]. Navch posib dlya studentiv I-II rivniv vysh osvity. Lviv: LDUFK; 2017. 199 s. [Ukrainian]
5. Malikov MV. *Fiziologiya fizychnyh vprav u zapytannyah ta vidpovidyah* [Physical exercise physiology in matters and answers]. Navchalnyj posibnyk. Zaporizhzhya: ZNU. 2006. 218 s. [Ukrainian]
6. Ivanska OV, Berezhna-Prytula MO. Dynamika funkcionalnoyi pidgotovlenosti studentiv 18-19 rokiv pry systematychnyh zanyattyah ozdorovchym plavannyam [Dynamics of the functional preparedness of students of 18-19

years in systematic exercises of wellness swimming]. *Fizychna kultura, sport ta zdorovya naciyi*. 2017; 3(22): 15–17. [Ukrainian]
7. Kanishheva OP. Ocinka stanu zdorovya studentiv pershyh kursiv tehnichnyh VNZ z nyzkymy adaptacijnymy mozhlyvostyamy [Estimation of the state of health of the first courses of technical universities with low adaptation capabilities]. *Teoriya ta metodyka fizychnogo vyhovannya*. 2010; 8: 44-48. [Ukrainian]
8. Klimakova SM. Analiz stanu fizychnogo vyhovannya u vyshhyh navchalnyh zakladah [Analysis of the state of physical education in higher educational institutions]. *Pedagogika, psyhologiya ta medyko-biologichni problemy fizychnogo vyhovannya i sportu*. 2011; 8: 36-39. [Ukrainian]
9. Kovalchuk VYa. Suchasni pidhody do ocinyuvannya navchalnyh dosyagnen iz fizychnogo vyhovannya studentiv [Modern approaches to the evaluation of educational advances in physical education of students]. *Fiz vyhovannya, sport i kultura zdorovya u suchas suspilstvi*. 2012; 4: 285-289. [Ukrainian]
10. Kolumbet OM. *Fizychne vyhovannya studentiv specialnyh medychnyh grup zakladiv vyshhoyi osvity* [Physical education of students of special medical institutions of higher education]. Navch posib dlya studentiv osvitnogo rivnya «bakalavr» vsih specz. K: KNUTD; 2018. 115 s. [Ukrainian]

УДК 796.035:797.2]:378.091.212-055.2

ПОВЫШЕНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВЛЕННОСТИ СТУДЕНТОК СРЕДСТВАМИ ОЗДОРОВИТЕЛЬНОГО ПЛАВАНИЯ

Иванская Е. В.

Резюме. *Цель исследования* – обоснование экспериментальной программы секционных занятий с комплексным использованием средств оздоровительного плавания для студенток учреждения высшего образования, которая направлена на повышение уровня их физического состояния.

Материал и методы. Теоретический анализ научно-методической литературы, обобщить научные данные из современных подходов к организации системы физического воспитания студентов учреждения высшего образования. Тестирование общей физической подготовленности. Для оценки уровня физической работоспособности использовано субмаксимальный тест PWC170 и пробу Руфье-Диксона.

Результаты исследования. Предложена программа секционных занятий с комплексным использованием средств оздоровительного плавания для студенток 18-19 лет учреждения высшего образования, которая предусматривает рациональное распределение средств физического воспитания и нормирования объема и интенсивности физических нагрузок. Доказано, что после эксперимента у обследованных девушек наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня физической работоспособности на 9%, динамометрии правой руки на 6,5%, силы мышц пресса на 5% и результатов в тестах на ловкость и гибкость соответственно на 0,65% и 7%. В то же время, изменения других показателей были статистически не существенной. Данные указывают на положительное влияние секционных занятий по оздоровительному плаванию на физическое состояние студенток 18-19 лет.

Выводы. Внедрение в систему физического воспитания студенток 18-19 лет разработанной программы секционных занятий с комплексным использованием средств оздоровительного плавания способствовало существенному улучшению их физического состояния. Так, на момент окончания годовых секционных занятий по авторской программе у девочек экспериментальной группы обнаружены достоверно ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$) более высокие, по сравнению с контрольной группой, величины их физической работоспособности, физической подготовленности, функционального состояния кардиореспираторной системы, физического здоровья. Полученные в ходе формирующего эксперимента результаты свидетельствуют о высокой эффективности разработанной программы секционных занятий для студенток 18-19 лет с комплексным использованием средств оздоровительного плавания, дает основания рекомендовать ее для практического внедрения в систему физического воспитания студентов высших учебных заведений.

Ключевые слова: оздоровительное плавание, студентки, физическое развитие, функциональное состояние, секционные занятия.

UDC 796.035:797.2]:378.091.212-055.2

Increase of the Physical Condition of Female Students by Means of Health Swimming

Ivanska O. V.

Abstract. *The purpose of the study* was to substantiate the experimental program of sectional classes with the complex use of recreational swimming means for female students of higher education institutions, which is aimed at increasing their physical condition.

Materials and methods. Female students of 18-19 years old of higher education institutions took part in the research. During the study such methods were used: theoretical analysis of scientific and methodological

literature, summarizing scientific data from modern approaches to the organization of the system of physical education of students of higher education institutions, general physical fitness testing. To assess the level of physical performance, the PWC170 submaximal test and the Rufier-Dixon test were used.

Results and discussion. A program of sectional lessons with the integrated use of health-improving swimming means for female students of 18-19 years old of higher education institutions is proposed, which provides for a rational distribution of physical education means and rationing of the volume and intensity of physical activity. It was proved that after the experiment, the examined girls showed a significant ($p < 0.05$) increase in the level of physical performance by 9%, dynamometry of the right hand by 6.5%, strength of the abdominal muscles by 5% and results in agility and flexibility tests, respectively 0.65% and 7%. At the same time, changes in other indicators were not statistically significant. The data indicate the positive influence of health-improving swimming sectional classes on the physical condition of 18-19-year-old female students.

Conclusion. The introduction of the developed program of sectional classes with the integrated use of recreational swimming into the system of physical education of 18-19-year-old girl students contributed to a significant improvement of their physical condition. So, at the time of the end of the annual sectional classes according to the author's program, girls in the experimental group were found to have significantly ($p < 0.05$; $p < 0.01$; $p < 0.001$) higher values of their physical performance, physical fitness, functional state of the cardiorespiratory system, physical health. The results obtained in the course of the formative experiment testify to the high efficiency of the developed program of sectional lessons for female students of 18-19 years old with the integrated use of recreational swimming, which gives grounds to recommend it for practical implementation in the system of physical education of students of higher educational institutions.

Keywords: health-improving swimming, female students, physical development, functional state, sectional lessons.

ORCID and contributionship:
Olena V. Ivanska: 0000-00026400-5690 [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 V. Ivanska
Zaporozhye National University
Department of Medical and Biological Foundations of Physical Culture and Sports
110a, Soborny Avenue, Zaporozhye 69095, Ukraine
tel: +380663103500, e-mail elena-ivanskaya@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/jmbs06.05.478
UDC 796.011.3
Panchenko Vadim [1], Olkhovyi Oleh [2],
Oderov Artur [3], Klymovych Volodymyr [3], Rolyuk Aleksandr [3],
Romaniv Ihor [3], Dovgan Oleksandra [2]

APPLICATION OF UNJUSTIFIED INDICATORS OF PERFORMANCE OF GOVERNMENT PROGRAMS IN THE FIELD OF PHYSICAL CULTURE AND SPORT AS A FACTOR OF NON-CERTIFICATION

[1]Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine
[2]Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine
[3]National Academy of the Army, Lviv, Ukraine

stroyova@ukr.net

The purpose of the work was to study the application of individual performance indicators in the State Targeted Social Program for the Development of Physical Culture and Sports until 2020 as an important aspect of compliance with state social standards and guarantees for the provision of social services in physical culture and sports and its effectiveness.

Materials and methods. The study used theoretical analysis, systematization and generalization of scientific literature, documentary sources and guidelines in the field of physical education and identified the main problems of the physical training system.

Results and discussion. The central executive body did not provide the use of available pre-published and statistically sound reference indicators, did not analyze its own statistics on the development of reserve sports and statistics of the State Statistics Service of Ukraine on the permanent deterioration of the demographic situation of the population of Ukraine. As a result, it was not possible to create conditions for training in children's and youth sports schools for 270,506 children aged 6 to 18, which, in our opinion, made it impossible to form a full-fledged reserve sport. At the same time, even the increase in funding by the leadership of the united territorial communities in 2020 could not affect the development of reserve sports by attracting up to 13 percent of children and youth aged 6 to 18 to classes in children's and youth sports schools and made it impossible to comply with state social standards.

Conclusion. In the course of our study, the indicators of the effectiveness of the State Targeted Social Program and the dynamics of growth of reserve sports were analyzed and the destructive factors that affect the effectiveness of the formation of reserve sports were identified. Among other things, the use of knowingly inaccurate professionally unsubstantiated data for the formation of some basic and at the same time socially significant indicators of reserve sports growth in the State Targeted Social Program was revealed, as a result of which youth sports schools in terms of their funding, the number of which as of 2020 decreased from to 1231 children's and youth sports schools instead of 1298 children's and youth sports schools planned for funding in the State Targeted Social Program.

Keywords: State Targeted Social Program, physical culture and sports, reserve sports, performance indicators, public policy, sustainability.

Introduction. Ukraine, as a European country, sharing a common history and common values with the Member States of the European Union and willing to support these values, in 2015 concluded a new enhanced Association Agreement between Ukraine, on the one hand, and the European Union, the European Community of nuclear energy and their member states, on the other hand, the content of which determines a qualitatively new format of relations between Ukraine and the European Union on the principles of «political association and economic integration» and serves as a strategic guideline for systemic socio-economic reforms in Ukraine [1, 2].

In accordance with the requirements of Article 441 of Chapter 25 of this Agreement, the promotion of physical culture and sports must take place through the educational system in cooperation with government agencies and non-governmental organizations. However, given the limited resources for social development of Ukraine, the government did not provide adequate legislative and financial support for the development of grassroots sports, reserve sports, including children's and youth sports under the slogan of decentralization, which led to state uncertainty [3].

As a result, the leadership of the newly created united territorial communities in the course of decentralization reform stopped paying due attention to physical culture and sports by removing them from adequate funding, which led to serious problems with the quality of physical culture and sports services and physical development in these united territorial communities.

According to the results of the Parliamentary hearings in the Verkhovna Rada of Ukraine dated

23.03.2016 on «Ways of development of physical culture and sports in Ukraine in the conditions of decentralization of power» the Resolution of the Verkhovna Rada of Ukraine dated 19.10.2016 No. 1695-VIII «On ensuring sustainable development of physical culture and sports in Ukraine in the context of decentralization of power» [4], which provides strategic objectives, was made. Among these tasks it was envisaged to immediately approve the State Targeted Social Program for the Development of Physical Culture and Sports for the period up to 2020, to propose mechanisms of responsibility of heads of central and local executive bodies, local governments for creating inappropriate conditions for healthy living, to ensure compliance with physiological norms of motor activity of schoolchildren and students in educational institutions, creating a set of standards for physical fitness, to write clear recommendations for the formation of an effective model of implementation of functions for the management of children and youth sports schools, to create conditions to avoid duplication of functions in local executive bodies, etc [5, 6].

It should be noted that Article 10 of Section II of the Law of Ukraine «On Physical Culture and Sports» provides the following: Children's and youth sports schools (CYSS) are institutions of specialized out-of-school sports education, which provide conditions for training athletes for reserve sports [7, 8]. Therefore, in Ukraine, the training of athletes for reserve sports is mainly entrusted to CYSS.

In order to eliminate the effects of falling indicators of physical culture and sports, to solve major problems and to implement rational budget planning in this area, the government approved the State Targeted Social Program for the Development of Physical Culture and Sports for the period up to 2020 (hereinafter – State Targeted Social Program) (On ratification of the Association Agreement) [9].

In the context of economic reforms, state targeted programs are the most developed means of implementing public policy aimed at achieving and maintaining sustainable development of any sector or industry in the long run (On physical culture and sports) [10].

However, even agreed management plans for effective public policy, such as government targeted programs, do not always have sound budget planning and among the expected results are unreasonable indicators of the development of the sphere or field of activity. These circumstances make it especially relevant to study the state targeted programs to assess their impact on the effectiveness of government regulation aimed at solving the most important problems of sustainable development in various fields.

Various aspects of the application of state targeted programs are covered in the works of scientists: Serhii Romanchuk, Oleh Olkhovyi, Gennadii Iedynak, Sergiy Kopylov, Lesia Galamandjuk,Andrii Melnykov,Viacheslav Afonin, Artur Oderov, Volodymyr Klymovych, Ivan Pylypchak, Oleh Nebozhuk, and others [7, 11]. Their works highlight the imperfection of the regulatory framework in the context of approval and implementation of targeted programs, substantiate the need for their performance audit, as well as the shortcomings of the mechanism of state targeted programs.

At the same time, a more detailed study requires an unresolved part of the general problem addressed in the article: the impact of the use of state targeted social programs in the field of physical culture and sports unfounded performance indicators on the quality of state social standards and guarantees for social services state targeted social programs.

The purpose of the study is to analyze and study the application of individual performance indicators in the State Targeted Social Program for the Development of Physical Culture and Sports for the period up to 2020 as an important aspect of compliance with state social standards and guarantees for the provision of social services in the field of physical culture and sports and its effectiveness.

Materials and methods of research. The study used theoretical analysis, systematization and generalization of scientific literature, documentary sources and guidelines in the field of physical education and identified the main problems of the physical training system, analysis of indicators of the State Targeted Social Program and growth dynamics of reserve sports, identification of destructive factors on the effectiveness of state targeted social programs in the field of physical culture and sports, determining the conceptual basis for improving the use of indicators of effectiveness of state targeted social programs in the context of assessing the progress of reforms to implement state policy in the field of physical culture and sports [12, 13].

Results. In accordance with the Procedure for the development and implementation of state targeted programs, they must, among other things, provide the expected results of the program, determining its effectiveness. At the same time, among the expected results of the program are indicators, including economic, social, environmental, which are expected to be achieved as a result of the program, and their evaluation is carried out taking into account official statistics of the next reporting year. Thus, economic and social indicators include the volume of new jobs and employment in new jobs for the unemployed, etc. (On approval of the State Targeted Social Program for the development of physical culture and sports for the period up to 2020) [9, 14].

At the same time, the value of indicators of expected results in the Procedure for preparation, implementation and monitoring of sectoral budget support programs of the European Union in Ukraine is as follows: performance indicators of sectoral budget support program (hereinafter – indicators) are indicators and / or criteria that are an integral part of programs, which determine progress towards the objectives set by the program for each year or for one year compared to another year, the evaluation of the effectiveness of which is a prerequisite for the European Union to decide on further funding (On approval of the Procedure for development and implementation of state targeted programs) [15].

Taking into account the initiated Reform of the state policy in the field of sports, defined by section 2 of the Sustainable Development Strategy «Ukraine-2020» (On approval of the Procedure for preparation, implementation and monitoring of sectoral budget support programs of the European Union in Ukraine) and accordingly providing EU financial assistance for sectoral budget support of programs under international agreements with Ukraine, we used the concept of "performance indicators" [15]. Also, to form an idea of the initial (existing) performance indicators of support programs, we used the term «reference indicators», which in this study has the following meaning: initial indicators and / or criteria, which are an integral part of the program, which are the basis for determining progress in achieving the goals set by the program for each year in the planned direction of development.

According to the results of our study on the effectiveness of the State Targeted Social Program for the Development of Reserve Sports, it was found that among the expected results of its implementation it involved up to 13 percent of children and youth aged 6 to 18 to participate in CYSS, creating conditions for reserve sports and effective replenishment of national teams by ensuring the functioning and improvement of the network of institutions of physical culture and sports of this type in the amount of 1298 CYSS for 2020 (On the Strategy of Sustainable Development «Ukraine-2020»). However, the current type of population reproduction, the most realistic prospect of which, at least for economically developed countries, is zero growth, has posed the problem of significantly improving the quality characteristics of the population, able to ensure optimal reproduction and use of labor potential. This problem has become most acute in Ukraine, which has been unjustifiably delayed during the transition period in economic development and which is effectively deprived of the prospect of increasing the quantitative parameters of population development as the biggest factor in the formation of labor potential. Dynamics of population and gender and age structure are the most important indicator of the demographic characteristics of the population (Concept of the State Targeted Social Program for the development of physical culture and sports for the period up to 2020).

It should be noted that our monitoring of statistical data on the demographic situation of the population of Ukraine indicates negative trends of reduction of both the current and permanent population, which is confirmed by the data of the State Statistics Service of Ukraine [16], given in **Table 1.**

We also note that the current population from January 2020 to November 2020 in general amounted to 41 million 670 thousand 812 people, and the permanent population amounted to 41 million 501 thousand 175 people, and the rate of reduction of the current and permanent population was 0.55 %.

The most important factor in the dynamics of the total population of Ukraine is its natural movement. However, as for the forecast of further demographic development of Ukraine, it is quite disappointing. The analysis of the natural movement of the population of Ukraine indicates the following: the mortality rate for 1990-2020 even in comparison with 1940 had insignificant changes (14.6-14.9% per 1,000 people), but the birth rate decreased sharply (27.3 % in 1940, 11.1% in 2013 and 8.1% in 2019), which in turn indicates a steady decline in the number of children at least since 1993 [17].

At the same time, 1298 CYSS provided by the State Targeted Social Program provided the selection of persons who have a high level of training and are able to withstand significant physical and psychological stress during sports events to further involve them in reserve sports, and the number of CYSS students and pupils should gradually increase from the proposed reference indicator – the number of pupils of CYSS in the amount of 371,786 people as of 2017 to 381,011 people as of 2020.

During the analysis of the results of the planned indicators of development of physical culture and sports it was found that the initial reference indicators of children's involvement in CYSS, set in the State Targeted Social Program and the actual number of students and pupils of CYSS at the beginning of 2017, compared to Indicators of Reporting on the form No. 5-FC (annual) «Report of the children's and youth sports school (specialized CYSS of the Olympic reserve)» (hereinafter - state statistics on CYSS according to the form 5-FC) have significant negative differences [9, 14].

Thus, the state statistics on CYSS according to Form 5-FC as of the beginning of 2017, which was published immediately before the approval of the State Targeted Social Program, indicates that there were 1293 CYSS in Ukraine and accordingly 493,246

Table 1 – Statistical data on the demographic situation according to the data of the State Statistics of Ukraine

Years	The number of available population			The number of permanent residents		
	total	including		total	including	
		urban	rural		men	women
1990	51 838.5	34 869.2	16 969.3	51 556.5	23 826.2	27 730.3
1991	51 944.4	35 085.2	16 859.2	51 623.5	23 886.5	27 737.0
1992	52 056.6	35 296.9	16 759.7	51 708.2	23 949.4	27 758.8
1993	52 244.1	35 471.0	16 773.1	51 870.4	24 046.3	27 824.1
1994	52 114.4	35 400.7	16 713.7	51 715.4	23 981.1	27 734.3
1995	51 728.4	35 118.8	16 609.6	51 300.4	23 792.3	27 508.1
1996	51 297.1	34 767.9	16 529.2	50 874.1	23 591.6	27 282.5
1997	50 818.4	34 387.5	16 430.9	50 400.0	23 366.2	27 033.8
1998	50 370.8	34 048.2	16 322.6	49 973.5	23 163.5	26 810.0
1999	49 918.1	33 702.1	16 216.0	49 544.8	22 963.4	26 581.4
2000	49 429.8	33 338.6	16 091.2	49 115.0	22 754.7	26 360.3
2001	48 923.2	32 951.7	15 971.5	48 663.6	22 530.4	26 133.2
2002[1]	48 457.1	32 574.4	15 882.7	48 240.9	22 316.3	25 924.6
2003	48 003.5	32 328.4	15 675.1	47 823.1	22 112.5	25 710.6
2004	47 622.4	32 146.4	15 476.0	47 442.1	21 926.8	25 515.3
2005	47 280.8	32 009.3	15 271.5	47 100.5	21 754.0	25 346.5
2006	46 929.5	31 877.7	15 051.8	46 749.2	21 574.7	25 174.5
2007	46 646.0	31 777.4	14 868.6	46 465.7	21 434.7	25 031.0
2008	46 372.7	31 668.8	14 703.9	46 192.3	21 297.7	24 894.6
2009	46 143.7	31 587.2	14 556.5	45 963.4	21 185.0	24 778.4
2010	45 962.9	31 524.8	14 438.1	45 782.6	21 107.1	24 675.5
2011	45 778.5	31 441.6	14 336.9	45 598.2	21 032.6	24 565.6
2012	45 633.6	31 380.9	14 252.7	45 453.3	20 976.7	24 476.6
2013	45 553.0	31 378.6	14 174.4	45 372.7	20 962.7	24 410.0
2014	45 426.2	31 336.6	14 089.6	45 245.9	20 918.3	24 327.6
2015[2]	42 929.3	29 673.1	13 256.2	42 759.7	19 787.8	22 971.9
2016[2]	42 760.5	29 585.0	13 175.5	42 590.9	19 717.9	22 873.0
2017[2]	42 584.5	29 482.3	13 102.2	42 414.9	19 644.6	22 770.3
2018[2]	42 386.4	29 371.0	13 015.4	42 216.8	19 558.2	22 658.6
2019[2]	42 153.2	29 256.7	12 896.5	41 983.6	19 455.3	22 528.3
2020[2]	41 902.4	29 139.3	12 763.1	41 732.8	19 343.5	22 389.3

Notes: [1] – According to the All-Ukrainian Census of December 5, 2001; [2] - For 2015-2020 - excluding the temporarily occupied territory of the Autonomous Republic of Crimea. Calculations (estimates) of the population were made on the basis of available administrative data on state registration of births and deaths and changes in registration of residence. For 2020, statistics as of January-February 2020.

students were already enrolled. At the same time, the State Targeted Social Program provided for a total of 371,786 students for training in 1,292 CYSS in 2017, which is 121,460 students less than their actual number [14].

At the same time, according to the statistics of the State Statistics Service of Ukraine, the number of persons aged 0 to 17 as of 2017 was 7 million 615 thousand 600 people, and the natural movement of this category for the previous 12 years (since 2005) had constant negative trends: as of the beginning of 2017, in the year of approval of the State Targeted Social Program, the annual natural decrease of persons aged 0 to 17 since 2005 averaged 148,277 people [16]. The distribution of the permanent population of Ukraine by age group 0-17 years from 2005 to 2020 is shown in **Table 2.**

Thus, in the course of our research, the State Targeted Social Program confirms the unjustifiably underestimated reference indicator of the initial number of persons who have the opportunity to study in physical culture and sports institutions such as CYSS and it can be concluded that the annual growth of indicators of permanent natural decrease of persons aged 0 to 17 years is not taken into account.

It is worth noting that the State Targeted Social Program was being formed for a long period from 2015 to 2017, which was preceeded by the Concept of the State Targeted Social Program for the Development of Physical Culture and Sports until 2020, approved by the Cabinet of Ministers of Ukraine dated 9.12.2015, which in turn indicates the exclusion of technical errors during the formation of reference indicators [17].

The use of a significantly lower reference indicator in the State Targeted Social Program had the following consequences. Thus, according to the data of the State Statistics Service of Ukraine, given in **table 3**, as of the beginning of 2020 in Ukraine the number of permanent population aged 6-18 years was only 5 million 620 thousand 624 people [18].

Also, the State Targeted Social Program provided the involvement of up to 13 percent of children and youth aged 6 to 18 in classes at CYSS, the number of which at the beginning of 2020 was projected at 5 million 620 thousand 624 people, with 13 percent of this number which is 730 thousand 682 people.

However, the State Targeted Social Program defines the growth rate of students of CYSS by 2020 to 381 thousand 11 people in the presence of 1298 CYSS. At the same time, according to state statistics on the form 5-FC in CYSS in 2019 460 thousand 175 pupils already trained, which is 8.18% of children

Table 2 – Distribution of the permanent population of Ukraine by age group 0-17 years from 2005 to 2020

Years	Total population, thousand people	Age group 0-17 years, thousand people	Increase (+), reduction (-), persons
2005	47 100.5	9 129.2	– 374 100[1]
2006	46 749.2	8 802.0	– 327 200
2007	46 465.7	8 536.1	– 265 900
2008	46 192.3	8 325.7	– 210 400
2009	45 963.4	8 186.3	– 139 400
2010	45 782.6	8 081.1	– 105 200
2011	45 598.2	8 003.3	– 77 800
2012	45 453.3	7 971.6	– 31 700
2013	45 372.7	7 990.4	+ 18 800
2014	45 245.9	8 009.9	+ 19 500
2015[2]	42 759.7	7 614.7	– 395 200
2016[2]	42 590.9	7 614.0	– 700
2017[2]	42 414.9	7 615.6	+ 600
2018[2]	42 216.8	7 609.3	– 6 300
2019[2]	41 983.6	7 579.7	– 29 600
2020[2]	41 732.8	7 533.9	– 45 800

Notes: [1] – Compared to 2004 data; [2] – For 2015-2020 - excluding the temporarily occupied territory of the Autonomous Republic of Crimea. Calculations (estimates) of the population were made on the basis of available administrative data on state registration of births and deaths and changes in registration of residence. For 2020, statistics as of January-February 2020.

aged 6 to 18 years of their total number at the beginning of 2020.

Thus, the central executive body, which ensures the formation and implementation of state policy in the field of physical culture and sports, did not provide the use of available pre-published and statistically sound reference indicators, did not analyze its own statistics on the development of reserve sports and statistics of the State Statistics Service of Ukraine on the permanent deterioration of the demographic situation of the population of Ukraine. As a result, it was not possible to create conditions for training in CYSS for 270,506 children aged 6 to 18, which, in our opinion, made it impossible to form a full-fledged reserve sport. At the same time, even the increase in funding by the leadership of the united territorial communities in 2020 could not affect the development of reserve sports by attracting up to 13 percent of children and youth aged 6 to 18 to classes in CYSS and made it impossible to comply with state social standards of the service by institutions of physical culture and sports, provided by Article 14 of Section II of the Law of Ukraine «On State Social Standards and State Social Guarantees».

Conclusion. In the course of our research the indicators of efficiency of the State Targeted Social Program and dynamics of growth of reserve sport were analyzed and the destructive factors influencing

Table 3 – Data of the State Statistics Service of Ukraine as for the number of permanent population aged 6-18 years

Total, including age	Both sexes, persons	Men, persons	Women, persons
TOTAL	5 620 624	2 893 208	2 727 416
6 years old	470 919	242 564	228 355
7 years old	486 808	250 977	235 831
8 years old	470 016	242 224	227 792
9 years old	465 203	239 524	225 679
10 years old	479 243	247 405	231 838
11 years old	477 185	246 004	231 181
12 years old	440 761	226 388	214 373
13 years old	430 638	220 767	209 871
14 years old	398 491	205 162	193 329
15 years old	399 758	205 278	194 480
16 years old	381 746	195 882	185 864
17 years old	365 670	188 478	177 192
18 years old	354 186	182 555	171 631

efficiency of formation of reserve sport were defined. Among other things, the use of knowingly inaccurate professionally unsubstantiated data for the formation of some basic and at the same time socially significant indicators of reserve sports growth in the State Targeted Social Program was revealed, as a result of which youth sports schools in terms of their funding, the number of which as of 2020 decreased from to 1231 CYSS instead of 1298 CYSS planned for funding in the State Targeted Social Program.

The reasons for this approach, in our opinion, are not regulated at the legislative level requirements of Article 14 of the Law of Ukraine «On State Social Standards and State Social Guarantees» dated 5.10.2000 No. 2017-III on the creation of effective State social standards in the field of physical culture and sports, which in the context of decentralization of power must be approved only by a resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine and the lack of independent expert assessment of reference indicators of state targeted programs, their intermediate monitoring and adjustment by the European Commission and bodies interested in implementing EU programs for sectoral budget support of development of other countries.

Perspective for further research. Proposals for regulation and amendments at the legislative level to the Law of Ukraine «On State Social Standards and State Social Guarantees» will be further analyzed and submitted in order to create effective State social standards in the field of physical education and sports, which in the decentralization of power must be approved only by the resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine.

References

1. Oderov A. Analiz systemy kontrolyu ta perevirky fizychnoi pidhotovky viyskovosluzhbovtsiv Zbroynykh syl [System analysis and control of the physical training of the Armed forces servicemen]. *Moloda sportyvna nauka Ukrainy.* 2014; 5(2): 90–93. [Ukrainian]
2. Law of Ukraine of 16.09.2014 № 1678-VII. Pro ratyfikatsiyu Uhody pro asotsiatsiyu mizh Ukrainoyu, z odniyeyi storony, ta Yevropeyskym Soyuzom, Yevropeyskym spivtovarystvom z atomnoi enerhiyi i yikhnimy derzhavamy-chlenamy, z inshoi storony [On ratification of the Association Agreement between Ukraine, on the one hand, and the European Union, the European Atomic Energy Community and their Member States, on the other hand]. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1678-18#n2 [access date: 04.08.2021]
3. Klymovych V, Olkhovyi O, Romanchuk S. Adoption of youth`s bodies to educational conditions in higher educational institutions. *J Physical Educ Sport.* 2016; 3(1): 620-622.
4. Resolution of the Verkhovna Rada of Ukraine of 19.10.2016 № 1695-VIII. Pro zabezpechennya staloho rozvytku sfery fizychnoi kultury i sportu v Ukraini v umovakh detsentralizatsiyi vlady [On ensuring sustainable development of physical culture and sports in Ukraine in the context of decentralization of power]. [Ukrainian]. Available from: http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/1695-19 [access date: 04.08.2021]
5. Klymovych V, Korchagin M, Olkhovyi O, Romanchuk S, Oderov A. Motivation of forming students healthcare culture on principles of interdisciplinary integration. *SportMont J*. 2019; 17(3): 79-83. doi: 10.26773/smj.191017
6. Klymovych V, Romanchuk S, Iedynak G, Kopylov S, Galamandjuk L, Melnykov A, et al. Factors that influence changes in cadets' physical preparation during the second half of study at a military academy. *Asian J Sci Technolog*. 2019; 17(72): 79-92.
7. Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine of 15.09.2010 № 841. Date of update: 01.01.2020. Pro zatverdzhennya Poryadku pidhotovky, vykonannya ta provedennya monitorynhu prohram sektoralnoi byudzhetnoi pidtrymky Yevropeyskoho Soyuzu v Ukraini [On approval of the Procedure for preparation, implementation and monitoring of sectoral budget support programs of the European Union in Ukraine]. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/841-2010-%D0%BF#Text [access date: 04.08.2021]
8. Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine of 01.03.2017 № 115. Date of update: 04.03.2020. Pro zatverdzhennya Derzhavnoi tsilovoi sotsialnoi prohramy rozvytku fizychnoi kultury i sportu na period do 2024 roku [On approval of the State target social program for the development of physical culture and sports for the period up to 2024]. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/115-2017-%D0%BF#Text [access date: 04.08.2021]
9. Kvak MV. Derzhavni tsilovi prohramy – osnova realizatsiyi polityky staloho rozvytku v Ukraini [State target programs are the basis for the implementation of sustainable development policy in Ukraine]. *Economic analysis.* 2017; 27(1): 43-48. [Ukrainian]. doi: 10.35774/econa2017.01.043
10. Oderov A, Romanchuk S, Arabsky A, Dobrovolskyi V, Afonin V, Loiko O, Factorial structure of sports activities for divers of different sexes at the age of 9-13 years. *Asian J Sci Technolog.* 2019; 17(71): 71-99.
11. Law of Ukraine of 31.01.2007 № 106. Date of update: 01.01.2021. Pro zatverdzhennya Poryadku rozroblennya ta vykonannya derzhavnykh tsilovykh prohram [On Approval of the Procedure for Development and Fulfillment of State Target Programs]. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/106-2007-%D0%BF#Text [access date: 04.08.2021]
12. Ministry of Youth and Sports of Ukraine. Zvit za formoyu № 5-FK stanom na 01.01.2017 DYuSSh po rehionam [Reporting on the form № 5-FC (annual) "Report of the children's and youth sports school (specialized children's and youth sports school of the Olympic reserve)" as of 01.01.2017]. [Ukrainian]. Available from: http://dsmsu.gov.ua/index/ua/material/30125 [access date: 04.08.2021]
13. Babyak GP. Demographic factors and their impact on the reproduction of labor potential of Ukraine. *Socio-labor relations: theory and practice*. 2014; 1: 362-366.
14. Decree of the President of Ukraine of 12.01.2015 № 5/2015. Pro Stratehiyu staloho rozvytku "Ukraina - 2020" [On the Strategy of Sustainable Development "Ukraine - 2020"]. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/5/2015 [access date: 04.08.2021]
15. State Statistics Service of Ukraine. Naselennya Ukrainy. Demohrafichna ta sotsialna statystyka / naselennya ta mihratsiya stanom na 1 sichnya 2018 roku [The population of Ukraine. Demographic and social statistics / Population and migration as of January 1, 2018]. [Ukrainian]. Available from: http://www.ukrstat.gov.ua/ [access date: 04.08.2021]
16. Cabinet of Ministers of Ukraine dated 9.12.2015 № 1320-r. Kontseptsiya Derzhavnoi tsilovoi sotsialnoi prohramy rozvytku fizychnoi kultury i sportu na period do 2020 roku. [Concept of the State target social program for the development of physical culture and sports for the period up to 2020]. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1320-2015-%D1%80#n12 [access date: 04.08.2021]
17. Naselennya Ukrayiny za 2019 rik. Demohrafichnyi shchorichnyk [The number of permanent population of Ukraine by age and sex (estimated) on January 1, 2021: Demographic Yearbook of the State Statistics Service

of Ukraine]. [Ukrainian]. Available from: http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/2020/zb_nas_2019.pdf [access date: 04.08.2021]
18. Law of Ukraine of October 5, 2000 № 2017-III. Date of update: June 10, 2018. Pro derzhavni sotsialni standarty ta derzhavni sotsialni harantiyi [On state social standards and state social guarantees]. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2017-14#Text [access date: 04.08.2021]

УДК 796.011.3

ЗАСТОСУВАННЯ НЕОБҐРУНТОВАНИХ ІНДИКАТОРІВ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТІ ДЕРЖАВНИХ ЦІЛЬОВИХ СОЦІАЛЬНИХ ПРОГРАМ У СФЕРІ ФІЗИЧНОЇ КУЛЬТУРИ І СПОРТУ ЯК ЧИННИК НЕВИКОНАННЯ ДЕРЖАВНИХ СОЦІАЛЬНИХ СТАНДАРТІВ І ГАРАНТІЙ

Панченко В. Ф., Ольховий О. М., Одеров А. М., Климович В. Б., Ролюк О. В., Романів І. В., Довгань О. В.

Резюме. *Мета* даної роботи полягала в дослідженні застосування окремих індикаторів результативності у Державній цільовій соціальній програмі розвитку фізичної культури і спорту на період до 2020 року як важливого аспекту дотримання державних соціальних стандартів і гарантій щодо надання соціальних послуг у сфері фізичної культури і спорту та її ефективності. Для досягнення цієї мети визначено наступні *завдання:* проаналізувати індикатори результативності Державної цільової соціальної програми та динаміку зростання резервного спорту; визначити деструктивні чинники, які впливають на ефективність реалізації державних цільових соціальних програм у сфері фізичної культури і спорту; визначити концептуальні засади удосконалення застосування індикаторів результативності державних цільових соціальних програм у контексті оцінки ходу реформ у реалізації державної політики у сфері фізичної культури і спорту.

Результати та висновки. У статті проаналізовано показники ефективності Державної цільової соціальної програми розвитку фізичної культури і спорту на період до 2020 року по відношенню до динаміки зростання резервних видів спорту. Аналіз демографічної ситуації в Україні щодо динаміки природного руху постійного і існуючого населення. Деструктивні чинники, що впливають на ефективність реалізації державних цільових соціальних програм в галузі фізичної культури і спорту, і такі, що суперечать принципам і практичної реалізації Стратегії сталого розвитку на національному рівні. Визначено концептуальні засади вдосконалення застосування показників ефективності державних цільових соціальних програм в контексті оцінки курсу реформ в реалізації державної політики в галузі фізичної культури і спорту. Особлива увага приділяється необхідності моніторингу, збору, обробки, аналізу, узагальнення інформації про реалізацію показників державних цільових програм з метою оцінки прогресу реформ у відповідній сфері державної політики незалежними експертами і Європейською Комісією та інші органи і організації, зацікавлені в програмах Європейського Союзу про галузеву бюджетну підтримку державних програм розвитку інших країн.

Ключові слова: державна цільова соціальна програма, фізична культура і спорт, резервний спорт, індикатори результативності, державна політика, сталий розвиток.

УДК 796.011.3

ПРИМЕНЕНИЕ НЕОБОСНОВАННО ИНДИКАТОРОВ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ЦЕЛЕВОЙ СОЦИАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ В СФЕРЕ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ И СПОРТА КАК ФАКТОР НЕИСПОЛНЕНИЕ ГОСУДАРСТВЕННЫХ СОЦИАЛЬНЫХ СТАНДАРТОВ И ГАРАНТИЙ

Панченко В. Ф., Ольховий О. М., Одеров А. М., Климович В. Б., Ролюк А. В., Романив И. В., Довгань О. В.

Резюме. *Цель работы* заключалась в исследовании применения отдельных индикаторов результативности в Государственной целевой социальной программе развития физической культуры и спорта на период до 2020 года как важного аспекта соблюдения государственных социальных стандартов и гарантий оказания социальных услуг в сфере физической культуры и спорта и ее эффективности. Для достижения этой цели определены следующие *задачи*: проанализировать индикаторы результативности Государственной целевой социальной программы и динамику роста резервного спорта; определить деструктивные факторы, влияющие на эффективность реализации государственных целевых социальных программ в сфере физической культуры и спорта; определить концептуальные основы совершенствования применения индикаторов результативности государственных целевых социальных программ в контексте оценки хода реформ в реализации государственной политики в сфере физической культуры и спорта.

Результаты и выводы. В статье проанализированы показатели эффективности Государственной целевой социальной программы развития физической культуры и спорта на период до 2020 года по отношению к динамике роста резервных видов спорта. Анализ демографической ситуации в Украине относительно динамики естественного движения постоянного и существующего населения. Деструктивные факторы, влияющие на эффективность реализации государственных целевых социальных программ в области физической культуры и спорта, и противоречащие принципам и практической реализации Стратегии устойчивого развития на национальном уровне. Определены концептуальные основы совершенствования применения показателей эффективности государственных целевых социальных программ в контексте оценки курса реформ в реализации государственной политики в области физической культуры и спорта. Особое внимание уделяется необходимости мониторинга, сбора, обработки, анализа, обобщения информации о реализации показателей государственных целевых программ с целью оценки прогресса реформ в соответствующей сфере государственной политики независимыми экспертами и Европейской Комиссией и другие органы и организации, заинтересованные в программах Европейского Союза об отраслевой бюджетной поддержке государственных программ развития других стран.

Ключевые слова: государственная целевая социальная программа, физическая культура и спорт, резервный спорт, показатели эффективности, публичная политика, устойчивость.

ORCID and contributionship:
Vadim Panchenko : 0000-0002-0254-9695 [D, E]
Oleh Olkhovyi : 0000-0002-5223-5229 [C]
Artur Oderov : 0000-0002-7791-0825 [B, D]
Volodymyr Klymovych : 0000-0003-4678-5002 [A]
Aleksandr Rolyuk : 0000-0002-7909-7735 [E]
Ihor Romaniv : 0000-0003-0135-2801 [B, F]
Oleksandra Dovgan : 0000-0003-3316-5939 [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
Artur Oderov
National Academy of the Army,
Department of Physical Education, Special Physical Training and Sports
32, Heroes Maidana St., Lviv 79026, Ukraine
tel: +3080930042437, e-mail: stroyova@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