Зміст

Contents

МЕДИЧНІ НАУКИ		
Огляди літератури		
Федота А. М., Скрипкина И. Я. Анализ генетических особенностей дифференциальной восприимчивости к 2019-nCoV/ SARS-CoV-2 у человека	10	***Fedota O. M., Skrypkina I. Ya.*** Analysis of Genetic Features of Differential Susceptibility to 2019-nCoV / SARS-CoV-2 in Human Beings
Белозьоров І. В., Проценко О. С., Ремньова Н. О., Кудревич О. М., Якименко А. С. Сучасні уявлення про патогенез та морфофункціональний стан тимуса при міастенії гравіс	20	***Belozerov I. V., Protsenko O. S., Remnyova N. A., Kudrevich O. M., Yakimenko A. S.*** Current Ideas about the Pathogenesis and Morphofunctional State of the Thymus in Myasthenia Gravis
Гнатів П. С., Нечай О. С., Хоботна І. М., Меленчук Л. М., Маланчук О. М. Симбіоценозні фактори формування здоров'я людини як антропоекосистеми	32	***Hnativ P. S., Nechay O. S., Khobotna I. M., Melenchuk L. M., Malanchuk A. N.*** Human Organism as Anthropoecosystem and the Symbiocenosis Factors in the Formation of Health
Гринь К. В. Депресії пізнього віку: поширеність та клініко-психопатологічні особливості	40	***Hryn K. V.*** Depression in the Elderly: Prevalence, Clinical and Psychopathological Features
Гула Г. В. Фізична терапія при лікуванні гострої хірургічної патології органів черевної порожнини: проблема та напрями дослідження	46	***Hula H.*** Physical Therapy for Emergency Abdominal Surgery: the Problem and the Field of Research
Єфременко В. Г. Біорозчинні сплави для використання в імплантології	52	***Efremenko V. G.*** Biodegradable Alloys for Implantology
Крайник Т. М., Стародубцев С. Г. Особливості побудови програм оздоровчих занять у дітей з порушеннями серцевої діяльності	58	***Krainyk T., Starodubtsev S.*** Features of Building a Wellness Training Programs for Children with Disorders of Cardiac Activity
Kuznetsova L., Gopko O., Savchenko L. Markers of systemic inflammation in COPD patients with obesity	68	***Кузнєцова Л. П., Гопко О. Ф., Савченко Л. В.*** Маркери системного запалення у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ожирінням
Литовченко В. П. Стовбурові клітини з щелепно-лицевої ділянки: особливості та перспективи застосування	74	***Lytovchenko V.*** Stem Cells from the Maxillofacial Area: Features and Perspectives of Application
Patat Dilara, Nisari Mehtap Hypoxia Modeling Technique in Whole Rat Embryo Culture	82	***Патат Ділара, Нісарі Мехтап*** Методика моделювання гіпоксії в культурі цілих ембріонів щурів
Рябенко Т. В. Сучасні аспекти репаративної регенерації кісткової тканини та аналіз показників кісткового метаболізму	89	***Ryabenko T. V.*** Modern Aspects of Bone Tissue Reparative Regeneration and Analysis of Bone Metabolism Indices
Хмара Т. В., Шевчук К. З., Мораараш Ю. А., Ризничук М. О., Стельмах Г. Я. Онтологія уроджених вад кісток грудного пояса	98	***Khmara T. V., Shevchuk K. Z., Morarash Y. A., Ryznychuk M. O., Stelmakh G. Ya.*** Ontology of the Congenital Malformation of the Pectoral Girdle Bones

Експериментальна медицина і морфологія		
Гармаш О. В., Губіна-Вакулік Г. І. Стан пульпи, твердих тканин зубів та тканин пародонта у дванадцяти- та вісімнадцятимісячних щурів, які народились із макросомією	107	***Garmash O. V., Gubina-Vakulik G. I.*** The State of the Pulp, Hard Tooth Tissues, and Periodontal Tissues in Twelve- and Eigtheen-Month-Old Rats Born Macrosomic
Гринь В. Г., Костиленко Ю. П., Шепитько К. В., Лавренко Д. А. Иммуногистохимический анализ пейеровых бляшек тонкой кишки белых крыс после приема кларитромицина	122	***Hryn V. H., Kostylenko Yu. P., Shepitko K. V., Lavrenko D. O.*** Immunogistochemical Analysis of Peyer's Patches of the Albino Rats' Small Intestine after Administration of Clarithromycin
Носівець Д. С. Фактор некрозу пухлин, як маркер визначення фармакологічної активності нестероїдних протизапальних засобів та парацетамолу при гіпотиреозі та остеоартрозі	129	***Nosivets D. S.*** Tumor Necrosis Factor as a Marker for Determining the Pharmacological Activity of NSAIDs and Paracetamol in Case of Hypothyroidism and Osteoarthritis
Полстяной А. О. Непостійні кістки черепа людини на антропологічному матеріалі могильника IX-XIII ст. біля с. Ницаха	135	***Polstyanoi A. A.*** Inconstant Bones of the Human Skull on the Anthropological Materials from the Grave Field of IX-XIII Centuries near Nitsakha Village
Полстяной А. О., Прохорчук Р. М. Варіантна анатомія непостійних кісток черепа людини з IV Верхньо-Салтівського могильника	140	***Polstyanoi A. A, Prokhorchuk R. N.*** Variant Anatomy of Inconstant Bones of the Human Skull from the IV Verhniy-Saltov Grave Field
Соболевская И. С., Мяделец О. Д., Яроцкая Н. Н. Динамика показателей липидного обмена у крыс при темновой депривации в эксперименте	145	***Sobolevskaya I. S., Myadelets O. D., Yarotskaya N. N.*** Dynamics of Indicators of Lipid Metabolism in Rats at Dark Deprivation in Experiment
Клінічна медицина		
Абрагамович М. О., Абрагамович О. О., Фаюра О. П., Фаюра Л. Р. Характеристика показників редокс-гомеостазу у цирозних хворих зі синтропічними коморбідними ураженнями залежно від тяжкості цирозу печінки	151	***Abrahamovych M. O., Abrahamovych O. O., Fayura O. P., Fayura L. R.*** Characteristics of Redox Homeostasis Parameters in Cirrhotic Patients With Synthropic Comorbid Lesions depending on the Liver Cirrhosis Severity
Abrahamovych U., Abrahamovych O., Guta S., Tsyhanyk L., Romaniuk O. Diagnostic Value of Non-Viral Laboratory Markers of Active Epstein – Barr Virus Infection for the Patients with SLE	158	***Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І., Циганик Л. В., Романюк О. Т.*** Діагностична цінність невірусологічних лабораторних маркерів активної М. Е. Епштейна-І. Барр вірусної інфекції у хворих на системний червоний вовчак
Бабій О. М., Тарабаров С. О., Шевченко Б. Ф., Пролом Н. В., Галінський О. О. Манометрія у хворих з пілородуоденальним стенозом виразкового ґенезу	166	***Babii O., Tarabarov S., Shevchenko B., Prolom N., Galinsky A.*** Manometry in Patients with Pyloroduodenal Stenosis of Ulcerative Genesis
Бондаренко С. Є., Леонтьєва Ф. С., Висоцький О. В., Морозенко Д. В., Глєбова К. В., Гейдеріх О. Г., Дубініна Н. В., Котик А. В. Біохімічні маркери сироватки крові у хворих на різних стадіях остеоартрозу кульшового і колінного суглобів	173	***Bondarenko S. E., Leontieva F. S., Vysotsky O. V., Morozenko D. V., Gliebova K. V., Geyderikh O. G., Dubinina N. V., Kotyk A. V.*** Biochemical Markers of Blood Serum in Patients at Different Stages of Hip and Knee Osteoarthritis

Горбач Т. В., Бутко Я. О., Мартинова С. М., Яхно Ю. Є. Вплив дозованих фізичних навантажень на рівень цитокінів та показники вуглеводного обміну у хворих з цукровим діабетом 2 типу	179	***Gorbach T.V., Butko Ya. O., Martynova S.N., Yakhno Yu. E.*** The Effect of Metered Physical Exercise on the Level of Cytokines and Carbohydrate Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes
Демченко В. Н., Щукин Д. В. Технические особенности выполнения уретерокаликоанастомоза	187	***Demchenko V. N., Schukin D. V.*** Technical Features of Conducting Ureterocalicostomy
Кошкіна М. В., Кадикова О. І., Бабаджан В. Д., Кравчун П. Г., Гриднева О. В. Механізми формування діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу	194	***Koshkina M. V., Kadykova O.I., Babadzhan V. D., Kravchun P. G., Gridneva O. V.*** Forming Mechanisms of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Coronary Artery Disease and Diabetes Mellitus Type 2
Матвєєнко М. С., Белозьоров І. В., Волкова Ю. В. Стан проблеми атипового перебігу травматичної хвороби у хворих з тяжким станом на момент надходження	201	***Matvieienko M., Belozorov I., Volkova Y.*** State of the Problem Atypical Course of Traumatic Disease in Patients with Severe Condition at the Time of Admission
Молотягін Д. Г. Ефективність застосування різних схем лікування у хворих на ішемічну хворобу серця та артеріальну гіпертензію на тлі цукрового діабету 2 типу	208	***Molotiagin D.*** Efficiency of Application of Various Treatment Schemes in Patients with Coronary Artery Disease and Hypertension with Type 2 Diabetes Mellitus
Ніколаєва К. Л. Маркери ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легенів	215	***Nikolaieva K. L.*** Markers of Endothelial Dysfunction among Patients with Pulmonary Hypertension on the Background of Chronic Obstructive Pulmonary Disease
Панасовский Н. Л. Ультразвуковой скрининг односторонней обструкции семявыносящих протоков у мужчин с пониженными параметрами фертильности эякулята	222	***Panasovskiy N. L.*** Ultrasound Screening for Unilateral Obstruction of the Vas Deferens in Men with Reduced Ejaculate Fertility
Потапов С. М., Горголь Н. І., Плітень О. М., Галата Д. І. Теоретичне обґрунтування персоналізованої (таргетної) терапії герміногенних пухлин яєчка	228	***Potapov S. M., Gorgol N. I., Pliten O. M., Halata D. I.*** Theoretical Substantiation of Personalized (Target) Therapy of Testicular Germ Cell Tumors
Сенаторова Г. С., Онікієнко О. Л., Поляков В. В. Оцінка функціонального стану респіраторної системи у хлопчиків-спортсменів молодшого шкільного віку	237	***Senatorova G. S., Onikiienko O. L., Polyakov V. V.*** Assessment of the Functional State of Respiratory System in Sportsmen of Young School Age
Сідь Є. В. Аналіз якості надання екстреної медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом на догоспітальному етапі	243	***Sid' E. V.*** Analysis of the Quality of Emergency Medical Care to Patients with Acute Coronary Syndrome at the Pre-Hospital Stage
Стрільчук Л. М. Частота серцевих скорочень та поширеність аритмій у кардіологічних та ревматологічних пацієнтів за умов різного стану жовчного міхура	249	***Strilchuk L. M.*** Heart Rate and Prevalence of Arrhythmias in Cardiologic and Rheumatologic Patients on the Background of Different Gallbladder Conditions

Фролова Т. В., Щербань М. Г., Стенкова Н. Ф., Атаманова О. В., Кононенко О. В. Вплив засобів побутової хімії, що містять поверхнево активні речовини, на стан здоров'я дівчат-підлітків (Частина II)	255	***Frolova T., Shcherban N., Stenkova N., Atamanova O., Kononenko O.*** Influence Of Household Chemicals Containing Surface-Active Substances On The Health Of Teenage Girls (Part II)
Хареба Г. Г., Лісовий В. М., Щукін Д. В., Демченко В. М. Локальні рецидиви після органозберігаючої хірургії пухлин нирок	260	***Hareba G. G., Lisovyi V. M., Shchukin D. V., Demchenko V. M.*** Local Recurrence after Organ-Saving Surgery of Kidney Tumors
Шевченко М. В., Медведчук Г. Я. Особливості перебігу ендотеліальної дисфункції та порушень периферійної гемодинаміки у хворих на гіпертонічну хворобу	267	***Shevchenko M. B., Medvedchuk G. Ya.*** Features of the Course of Endothelial Dysfunction and Disorders of Peripheral Hemodynamics of Patients with Hypertension
Мікробіологія		
Zaichenko K., Gavrylyuk V., Klenina I., Sklyar T., Sokolova I., Tatarchuk O., Vishnarevskaya N. Determination of the Intestinal Microbiome Composition in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis of Different Age Categories and Sex	273	***Зайченко К. М., Гаврилюк В. Г., Кленіна І. А., Скляр Т. В., Соколова І. Є., Татарчук О. М., Вішнаревська Н. С.*** Визначення складу мікробіому кишечника у пацієнтів різного віку та статі з хворобою Крона та неспецифічним виразковим колітом
Ісаєнко О. Ю., Книш О. В., Мінухін В. В., Рижкова Т. М., Дюкарева Г. І. Антиадгезивні властивості метаболітних комплексів *Lactobacillus Rhamnosus* Gg та *Saccharomyces Boulardii* в тестах *in vitro*	282	***Isayenko O. Yu., Knysh O. V., Minukhin V. V., Ryzhkova T. N., Dyukareva G. I.*** Anti-Adhesive Properties Metabolites Complexes of *Lactobacillus rhamnosus GG* and *Saccharomyces boulardii* in Tests *in vitro*
Книш О. В., Погоріла М. С. Вплив безклітинних екстрактів *Bifidobacterium Bifidum* та *Lactobacillus Reuteri* на показники вродженого імунітету *in vivo*	290	***Knysh O. V., Pogorila M. S.*** Influence of *Bifidobacterium Bifidum* and *Lactobacillus Reuteri* Cell-Free Extracts On Indicators of Innate Immunity *in Vivo*
Моделювання в медицині		
Сухин Ю. В., Бодня А. И., Карпинский М. Ю., Яресько А. В. Результаты математического моделирования напряженно-деформированного состояния заднего отдела стопы при внутрикостном остеосинтезе пяточной кости	296	***Sukhin U., Bodnya A., Karpinsky M., Yaresko A.*** Results of Mathematical Modeling of Stress-Strain Conditions of the Posterior Part of Foot in Intraosseous Osteosynthesis of the Calcaneus
Соціальна медицина та організація охорони здоров'я		
Коломоєць А. В., Толстанов О. К., Гбур З. В. Кадрова складова як частина ефективної логістики медичного закладу	304	***Kolomoets A. V., Tolstanov O. K., Gbur Z. V.*** Personnel Component as a Part of Effective Logistics of Medical Institution
Матущак М. Р., Горошко О. М., Захарчук О. О., Ежнед М. А., Сахацька І. М., Костишин Л. В., Михайлюк Н. В., Драчук В. М. Клініко-економічний аналіз стану фармацевтичного забезпечення хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу на тлі хронічного гастриту	312	***Matushchak M. R., Horoshko O. M., Zakharchuk O. I., Ezhned M. A., Sakhatska I. M., Kostyshyn L. V., Mykhailiuk N. V., Drachuk V. M.*** Clinical and Economic Analysis of the State of Pharmaceutical Provision of Patients with Gastroesophageal Reflux Disease on the Background of Chronic Gastric Disease

Стоматологія		
Золотухіна О. Л., Романова Ю. Г. Динаміка біохімічних маркерів ротової рідини тютюнозалежних пацієнтів із запальними захворюваннями тканин пародонта на тлі хронічного гіперацидного гастриту впродовж лікування із застосуванням лікувально-профілактичного комплексу	319	***Zolotukhina O., Romanova Iu.*** Dynamics of Biochemical Oral Fluid Markers of Tobacco-Dependent Patients with Inflammatory Diseases of Periodontal Tissues on the Background of Chronic Hyperacid Gastritis during Application of a New Treatment-and-Prophylactic Complex
Шевчук М. М., Шкребнюк Р. Ю., Дирик В. Т. Визначення концентрації метаболітів азоту в плазмі крові та ротовій рідині у пацієнтів з захворюваннями тканин пародонту на тлі загальносоматичних захворювань	328	***Shevchuk M. M., Shkrebnyuk R. Yu., Dyryk V. T.*** Determination the Concentration of Nitrogen Metabolites in Blood Serum and Oral Fluid of Patients with Periodontal Tissue Diseases on the Background of Common Somatic Diseases
Фізична терапія та ерготерапія		
Аравіцька М. Г. Роль засобів немедикаментозної реабілітації у корекції ознак депресії пацієнтів з ожирінням	337	***Aravitska M. H.*** The Role of Non-Drug Rehabilitation in the Correction of Signs of Depression in Obese Patients
Бирчак В. М. Динаміка параметрів структури та функції променево-зап'ясткового суглоба під впливом програми фізичної терапії у постіммобілізаційному періоді реабілітації	344	***Byrchak V. M.*** The Influence of the Physical Therapy Program in the Post-Immobilization Period of Rehabilitation on the Dynamics of the Parameters of the Structure and Function of the Wrist Joint
Гузій О. В., Романчук О. П., Магльований А. В. Сенсомоторні показники як критерії впливу інтенсивних фізичних навантажень на організм спортсмена	351	***Guzii O. V., Romanchuk A. P., Mahlovanyy A. V.*** Sensorimotor Indicators as Criteria of the Intense Physical Activity Influence on the Athlete's Body
Іванько О. Г., Михалюк Є. Л., Ляхова І. М., Підкова В. Я., Пузік С. Г., Товма А. В., Левченко Л. І. Можливості та обмеження фізичної терапії у підлітків з артеріальною гіпертензією	359	***Ivanko O. G., Mikhalyuk E. L., Lyakhova I. N., Pidkova V. Ya., Puzik S. G., Tovma A. V., Levchenko L. I.*** Opportunities and Limitations of Physical Therapy in Teenagers with Arterial Hypertension
Тимрук-Скоропад К., Павлова Ю. Програма легеневої реабілітації для пацієнтів із ХОЗЛ	366	***Tymruk-Skoropad K., Pavlova Iu.*** Pulmonary Rehabilitation Program for Patients with COPD
Лекції		
Степанчук А. П. Анатомічна будова органа зору. Зоровий аналізатор. Розвиток органа зору. Природжені вади розвитку ока	378	***Stepanchuk A. P.*** Anatomical Structure of the Organ of Vision. Visual Analyzer. Development of the Organ of Sight. Congenital Malformations of the Eye
Гуманітарні питання медицини і проблеми викладання у вищій школі		
Герзанич Н. І. Методи інтерактивного навчання у формуванні професійної компетентності лікарів-інтернів-стоматологів	387	***Gerzanych N. I.*** Methods of Interactive Training in the Formation of the Professional Competence of Stomatology Interns
Ехалов В. В., Самойленко А. В., Романюта И. А., Баранник С. И., Мизякина Е. В. Проблема культуры речи в современном высшем медицинском образовании	392	***Ekhalov V. V., Samoilenko A. V., Romanyuta I. A., Barannik S. I., Mizyakina E. V.*** The Problem of Speech Culture in the Modern Higher Medical Education

Фролов Ю. А. Університетська клініка - перехід на вищій рівень якості підготовки майбутніх лікарів	398	***Frolov Yu. A.*** University Clinic as a Transition to the Highest Level of Future Doctors Training
БІОЛОГІЧНІ НАУКИ		
Бречка Н. М., Коренєва Є. М., Бондаренко В. О., Козар В. В., Морозенко Д. В., Щербак О. В., Сиротенко Л. А., Величко Н. Ф., Іваннікова С. В. Секреторна та екскреторна функція сім'яників в умовах серотонінового ураження сперматогенезу та експериментальна корекція хондроїтину сульфатом	403	***Brechka N. M., Korenieva Ye. M., Bondarenko B. A., Kozar V. V., Morozenko D. V., Shcherbak O.V., Sirotenko L. A., Velichko N. F., Ivannikova S.V.*** Secretory and Excretory Function of Testicles in Conditions of Serotonin Disorder of Spermatogenesis and Experimental Correction of Chondroitin Sulphate
Бурлака Ю. Б., Клись Ю. Г., Шукліна Ю. В., Верьовка С. В. Дослідження агрегації тромбоцитів у хворих на хронічний тонзиліт	410	***Burlaka Yu. B., Klys Yu. G., Shuklina Yu. V., Verevka S. V.*** Study of Platelet Aggregation Capacity in Patients with Chronic Tonsillitis
Завгородня В. А., Вітько С. М., Кудій Л. І., Коваленко С. О. Аналіз варіабельності серцевого ритму при гіпокапнії дихання у молодих чоловіків	417	***Zavhorodnia V. A., Vitko S. M., Kudiy L. I, Kovalenko S. O.*** Analysis of Heart Rate Variability in Young Men with Hypocapnia Breathing
Качур І. В., Карамзіна Л. А. Дослідження пристрою «Інтелектуальний шолом»: психофізіологічний аспект	426	***Kachur I. V., Karamzina L. A.*** Research of the Intellectual Helmet Device: a Psychophysiological Aspect
Селюкова Н. Ю., Лар'яновська Ю. Б., Кустова С. П., Бойко М. О., Стороженко Г. В., Левашова В. М. Дослідження коригуючого впливу фармацевтичної композиції на гістологічний стан матки вагітних самиць щурів молодого та зрілого віку на тлі фетоплацентарної недостатності	432	***Seliukova N. Yu., Laryanovskaya Yu. B., Kustova S. P., Boyko M. A, Storozhenko G. V., Levashova V. N.*** Research of the Corrective Effect of Pharmaceutical Composition on the Histological Condition of Uterus of Pregnant Female Rats of Young and Mature Age on the Background of Fetoplacental Insufficiency
Цапенко П. К., Василенко М. І., Алієв Р. Б., Завгородній М. О., Козловська М. Г., Топчанюк Л. Я., Сидоренко А. М., Братусь Л. В., Бакуновський О. М., Портніченко В. І., Портниченко А. Г. Вплив високожирової дієти на розвиток інсулінорезистентності та метаболічного синдрому у щурів	441	***Tsapenko P. K., Vasylenko M. I., Aliiev R. B., Zavgorodniy M. O., Kozlovska M. G., Topchaniuk L. Ya., Sydorenko A. M., Bratus L. V., Bakunovskyj O. M., Portnichenko V. I., Portnychenko A. G.*** Effects of High-Fat Diet on the Development of Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Rats
ФІЗИЧНЕ ВИХОВАННЯ І СПОРТ		
Огляди		
Задорожна О. Р., Бріскін Ю. А., Пітин М. П., Потоп В., Гращенкова Ж. В., Глухов І. Г., Дробот К. В. Особливості комплектування складу учасників ігор XXXII Олімпіади 2020 у Токіо (на прикладі спортивних єдиноборств)	445	***Zadorozhna O., Briskin Yu., Pityn M., Potop V., Grashchenkova Zh., Hlukhov I., Drobot K.*** Peculiarities of Participants' Composition for Games of the XXIII Olympiad 2020 in Tokyo (on the Example of Martial Arts)
Медико-біологічні аспекти підготовки спортсменів		
Дерябкіна Т. В., Колодяжна Т. П., Нагорний П. В. Застосування кардіо вправ на заняттях з фізичної культури для покращення адаптивних можливостей серцево-судинної системи	450	***Deryabkina T., Kolodyazhna T., Nahorny P.*** Using of Cardio Exercises on Physical Culture for Improvement of Adaptive Capabilities of Cardiovascular System

Комісова Т. Є., Коваленко Л. П., Мамотенко А. В., Гогіна Т. І., Коваленко В. М., Комісов М. Р. Вплив занять вільною боротьбою на компонентний склад тіла дітей	456	***Komisova T. Ye., Kovalenko L. P., Mamotenko A. V., Hohina T. I., Kovalenko V. N., Komisov M. R.*** The Impact of Freestyle Wrestling Training on the Body Component Composition of Children
Наливайко Н. В., Бардін О. І., Павлова Ю. О. Аналіз показників компонентного складу тіла молодих жінок	465	***Nalyvayko N. B., Bardin O. I., Pavlova Iu. O.*** An Analysis of the Body Composition Indicators of Young Females
Собко І. М., Улаєва Л. О., Вицько С. М., Золотухін О. О., Петренко Ю. М. Застосування реабілітаційних засобів у змагальному періоді футболістів (на прикладі студентів–членів збірної команди НФаУ)	471	***Sobko I., Ulaeva L., Vitsko S., Zolotukhin O., Petrenko Yu.*** Using Rehabilitation Tools in the Competitive Period of Football Players (on the Example of Students-members of the NFaU National Team)
Теоретико-методичні аспекти фізичного виховання і спорту		
Адамбеков К. И., Илясова А. Н., Милашюс Казис Аспекты педагогического контроля в учебно-тренировочном процессе юных футболистов в возрасте 16-17 лет	478	***Adambekov K. I., Yljasova A. N., Milasius K.*** Aspects of Pedagogical Control in the Training Process of Young Football Players' (aged 16-17)
Коробейніков Г. В., Вольський Д. С., Жирнов О. В., Чернозуб А. А. Аналіз біомеханічних показників рухових дій кваліфікованих кікбоксерів	486	***Korobeinikov G. V., Volskii D. S., Zhirnov A. V., Chernozub A. A.*** Analysis of Biomechanical Indicators of Motor Actions of Qualified Kickboxers
Тропин Ю. Н., Латышев Н. В., Бойченко Н. В., Кожанова О. С., Мозолюк А. В. Анализ выступлений сборной команды Украины по греко-римской борьбе	492	***Tropin Y., Latyshev M., Boychenko N., Kozhanova O., Mozoliuk O.*** Performances Analysis of Athletes of Greco-Roman Wrestling Ukrainian Team

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.26693/jmbs05.03.010
УДК 575:578.834.11–577.2.01

Федота А. М.[1], Скрипкина И. Я.[2]

АНАЛИЗ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ВОСПРИИМЧИВОСТИ К 2019-nCoV/ SARS-CoV-2 У ЧЕЛОВЕКА

[1]Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

[2]Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, Киев, Украина

omfedota@karazin.ua

Генетический полиморфизм представителей разных этнических, возрастных групп и разного пола определяет отличия по степени восприимчивости к SARS-CoV - наивысшие показатели степени тяжести и смертности COVID-19 наблюдаются при наличии сопутствующих заболеваний, у пациентов мужского пола, у пациентов пожилого возраста. У человека описана возможность рецепции SARS-CoV-2 ACE2, экспрессия которого отмечена в тканях ряда органов. Доказана обогащенность рецептором эпителиальных клеток языка, что может объяснять основной механизм высокого риска восприимчивости к 2019-nCoV ротовой полости. Плейотропный эффект гена *ACE2* выражается в его способности определять несколько признаков – выступать в качестве рецептора коронавирусов и выполнять функции фермента ренин-ангиотензиновой системы. Полиморфизм гена *ACE2* определяет возможности взаимодействия рецептора и вируса, характер его экспрессии, предрасположенность к развитию кардиометаболического синдрома. Различия в уровне экспрессии ACE2 у лиц разного пола, возраста, этноса могут быть причиной разной подверженности к инфицированию SARS-CoV2 и степени тяжести COVID-19 среди разных групп населения. Представлены аргументы в пользу защитной роли высокой экспрессии ACE2 против летального исхода при SARS-CoV2-инфекции - определена обратная связь между летальностью при CoviD-19 и уровнем экспрессии ACE2. Пациенты с группой крови А имеют риск в 1,2 раза выше, чем пациенты с другими группами крови, более тяжелого течения заболевания, а пациенты с группой крови О имеют риск, в 0,67 раз меньший развития тяжелого течения CoviD-19. Актуальность применения молекулярно-генетических тестов в диагностике вирусной инфекции обусловлена их высокой чувствительностью, возможностью работы с различными биологическими образцами, быстрым получением результата. Наряду с традиционными методами противовирусной терапии, перспективным направлением является применение стволовых клеток разных типов в лечении осложнений, дегенеративных процессов дыхательной системы, COVID-19. Изучение генетических особенностей собственного населения, развитие системы молекулярного тестирования генетических и инфекционных заболеваний являются приоритетными направлениями повышения уровня генетической безопасности населения каждой страны.

Ключевые слова. SARS-CoV, CoviD-19, генетический полиморфизм, экспрессия ACE2, группы риска.

Вирус 2019-nCoV/ SARS-CoV-2 и рецепция

В декабре 2019 года в Китае (China, Wuhan) были зарегистрированы пациенты с вирусной пневмонией, обусловленной неизвестным инфекционным агентом. Этот вирус был идентифицирован как патоген и назван 2019-nCoV [1].

Инфицирование SARS-CoV-2 и развитие патологических процессов в организме зависят от взаимодействия между вирусом и иммунной системой

человека. Вирусный фактор включает тип вируса и мутацию, вирусную нагрузку, титр вируса и жизнеспособность вируса *in vitro*. Факторы иммунной системы человека - его генетические характеристики (генотип по генам системы HLA и другим), этнос, возраст, пол, тип питания, особенности нейроэндокринно-иммунной регуляции и физический статус. Эти факторы определяют возможность заражения вирусом, длительность и степень тяжесть заболевания, возможность повторного заражения [2].

Китайские ученые секвенировали последовательности образцов, полученных из дыхательных путей больных, провели филогенетический анализ полученных геномов и гомологическое моделирование для идентификации вируса, определения его вероятного происхождения и эволюции, изучения его вероятных рецептор-связывающих свойств.

2019-nCoV показал высокую степень идентичности (88%) с двумя SARS-подобными коронавирусами - bat-SL-CoVZC45 и bat-SL-CoVZXC21, и меньшую – с SARS-CoV (около 79%) и MERS-CoV (около 50%). Структура рецептор-связывающего домена 2019-nCoV и SARS-CoV сходны. Важной информацией стало предположение о возможности связывания 2019-nCoV с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2, angiotensin-converting enzyme 2, ACE 2) человека [3].

Изучены и другие рецепторы, которые могут связываться с SARS-CoV-2. Анализ генов трех рецепторов - *DC-SIGN, L-SIGN* и *ACE2* показал, что отмечается более высокий уровень экспрессии гена *L-SIGN* у европеоидов, по сравнению с жителями Азии, гена *DC-SIGN* - у лиц в возрасте старше 60 лет, у курильщиков, особенно со стажем. У последних отмечена также повышенная экпрессия гена *ACE2*. Исследователи заключили, что курильщики и лица старше 60 лет будут более восприимчивы к SARS-CoV-2 и составляют группу риска [4].

В то же время большинство авторов связывают возможность рецепции SARS-CoV-2 у человека с ACE2. Плейотропный или множественный эффект гена *ACE2* делает актуальным анализ накопленных эпидемиологических и генетических данных относительно SARS-CoV-2, CoviD-19 и мультифакториальных патологий человека.

ACE2, представленный как рецептор отдельных коронавирусов –SARS-CoV-2 и SARS-CoV, является ферментом, ключевым регулятором ренин-ангиотензиновой системы (РАС). РАС вносит вклад в патофизиологию заболеваний сердечно-сосудистой, эндокринной, выделительной систем. Блокада РАС является важной терапевтической стратегией в лечении патологий этих груп. ACE2, в норме действуя как протеаза для расщепления ангиотензина II, поддерживает артериальное давление, частоту сердечных сокращений и осмотическое давление [5-6].

Экспрессия *ACE2* у человека осуществляется в тканях тонкого кишечника, двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря, почек, яичек, сердца, толстого кишечника, печени, в жировой ткани [7]. По данным китайских исследователей 2020 года, ACE2 экспрессируется на слизистых ротовой полости. Наиболее обогащены рецептором эпителиальные клетки языка, что объясняет основной механизм высокого риска восприимчивости к 2019-nCoV ротовой полости человека, в том случае, когда ACE2 является основным клеточным рецептором к данному вирусу и играет решающую роль в проникновении вируса в клетку и ее инфицировании [8].

Плейотропные эффекты *ACE2*

Уровень экспрессии ACE2 у человека в различных тканях может быть критическим для восприимчивости, клинических проявлений и исхода при инфекции 2019-nCoV / SARS-CoV-2. Уровень экспрессии *ACE2* зависит от ряда факторов, в том числе его генетических особенностей [9]. Таким образом, полиморфизм гена *ACE2* определяет как характер его экспрессии, так и возможности взаимодействия рецептора и вируса.

Китайские исследователи проанализировали около четырех десятков полиморфных вариантов (однонуклеотидных полиморфизмов, SNPs) гена *ACE2*, потенциально влияющих на аминокислотную последовательность белка, частоты аллелей которых у жителей Китая отличаются от показателей африканского, американского, особенно европейского населения [9].

Различные генетические варианты *ACE2* детерминируют показатели уровня, циркулирующего ACE2, ангиотензина (1-7), ангиотензина (1-9). Редкие аллели полиморфных вариантов rs2074192 и rs2106809 связаны со снижением уровня циркулирующего ангиотензина (1-7) [10].

В восточноазиатских популяциях частоты аллелей по SNPs, которые связаны с более высоким уровнем экспрессии ACE2 в различных тканях, существенно выше, что может быть аргументом как в пользу данных о различной восприимчивости или ответе к/на 2019-nCoV / SARS-CoV-2 у представителей различных этнических групп в сходных условиях [9], так и в пользу о разной степени предрасположенности к мультифакториальным патологиям.

ACE2 и кардиометаболический синдром

Традиционно однонуклеотидные полиморфизмы гена *ACE2* изучались для установления их связи с развитием сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии - артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инсульта и других.

В последние годы китайскими учеными представлены данные об ассоциации генотипов по гену *ACE2* с показателями артериального давления, с развитием гипертрофии левого желудочка. Предложены SNPs - rs2074192, rs2106809 и гаплотипы – CCGC, TCGT как маркеры риска гипертрофии левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью [11].

Показана ассоциация SNPs rs1514283, rs4646155, rs4646176, rs2285666 и rs879922 гена *ACE2* с эссенциальной гипертензией у женщин - уровень активности ACE2 прямо связан с концентрацией ACE2, уровнем глюкозы и эстрогена у больных женщин, обратно - с индексом массы тела, диастолическим и пульсовым давлением. По мнению авторов, показатели активности ACE2 могут выступать предикторами развития сердечной дисфункции у пациентов с эссенциальной гипертензией [12]. Отдельные генотипы повышают риск развития эссенциальной гипертензии в 1,13-4,86 раз [13].

Увеличение уровня экспрессии ACE2 отмечается при сердечной недостаточности и при атеросклеротическом поражении сосудов. Активность циркулирующего ACE2 возрастает при ишемической болезни сердца. При этом вариации уровня ACE2 в плазме крови обусловлены в основном генотипами больных [14].

Для поиска связи гена *ACE2* с развитием и рецидивами инсульта китайские авторы проанализировали в качестве кандидатных четыре SNPs - rs2106809, rs2285666, rs879922 и rs2074192. Гаплотип A-G-C может ассоциироваться с рецидивом инсульта у пациентов мужского пола. Риск рецидива у мужчин с гипертензией, инсультом и аллелем rs2285666-C почти в три раза выше, чем у пациентов без гипертонии и с аллелем T. Риск рецидива у лиц с аллелем rs2106809-A в 2,12 раза выше, чем у пациентов с аллелем G [15].

В последние годы вызывают интерес данные о влиянии полиморфных вариантов гена *ACE2* на развитие сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых осложнений, что было показано на примере SNPs rs1978124, rs2048683, rs2074192, rs233575, rs4240157, rs4646156, rs4646188 и rs879922 [6].

Для европеоидов с сахарным диабетом 2-го типа описаны SNPs гена *ACE2*, генотипы по которым связаны с гипертонией у мужчин, с гипертонией и увеличением массы левого желудочка у женщин [16].

Общая генетическая основа - SNPs генов, в том числе и *ACE2*, связанных с сахарным диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистой патологий, показывает этническую и географическую специфичность [6].

Популяционные аспекты патологий, ассоциированных с *ACE2*

Анализ популяционных аспектов кардиоваскулярных и метаболических нарушений показывает, что наиболее высокие показатели распространенности сахарного диабета отмечаются в странах Восточной Азии, Ближнего и Среднего Востока, Средиземноморья, что связано с генетическими и средовыми - экономическими, социокультурными, климатогеографическими особенностями населения и регионов [17].

Китай занимает первое место в мире по числу больных сахарным диабетом 2-го типа, его распространенность среди взрослого населения составляет 10,9% [12].

В Италии сахарный диабет зарегистрирован у 5,3% от общей численности населения [18]. В Украине, по данным International Diabetes Foundation and Diabetes Atlas, - у 7,6% [19]. При этом во всех странах возраст начала патологии показывает тенденцию к снижению и отмечается существенный недоучет больных.

Показатели распространенности гипертонии, как продемонстрировали исследователи на примере Китая, выше в более северных, чем в южных населенных пунктах - 32,4% в Хэйлунцзяне, 26,1% в Хэнани, 15,8% в Гуандуне. По мнению авторов, низкая температура, как климатическая характеристика, является известным фактором риска высокого артериального давления и дальнейшей цепи событий для населения более холодных регионов [20].

Таким образом, генетические особенности населения, которые сформировались в процессе эволюции человека, повысив его адаптивность, в настоящее время могут выступать факторами генетического груза, в том числе и при инфекционной нагрузке.

Дифференциальная восприимчивость к вирусу и группы риска

Исследования показали, что представители разных этнических, возрастных групп и разного пола отличаются по степени восприимчивости к SARS-CoV - наивысшие показатели степени тяжести и смертности от вирусной инфекции отмечены при коморбидных состояниях, у мужчин, у пожилых

людей [21]. Представляется актуальным анализ биологических основ отмеченных закономерностей.

Как на популяционном, так и на индивидуальном уровнях определена обратная связь между летальностью при CoviD-19 и уровнем экспрессии ACE2. Ранее было описано, что высокий уровень экспрессии ACE2 имеет отрицательную связь с подверженностью к различным вирусным инфекциям, в том числе к вирусу герпеса 1 [22].

Этнические особенности. Авторы отмечают значительно более высокую экспрессию ACE2 у азиатских женщин по сравнению с мужчинами и представителями других этнических групп, индукцию экспрессии под воздействием эстрогенов и андрогенов, репрессию экспрессии ACE2 с увеличением возраста, при сахарном диабете II типа, под действием воспалительных цитокинов [22].

У женщин отмечена более выраженная экспрессия ACE2 в жировой ткани, тканях надпочечников, сердца и пищевода и умеренно более высокая - в тканях сосудов, легких, мышц и яичников по сравнению с мужчинами и представителями других этнических групп. Высокая экспрессия ACE2 у азиатских женщин, которая снижается с возрастом меньше, чем у мужчин, предположительно обусловлена генотипами по *ACE2*, распространенными в Восточной Азии.

Авторы заключают, что их результаты создали контраргумент против идей о негативном участии ACE2 в неблагоприятном течении и исходах CoVID-19 и поддерживают защитную роль высокой экспрессии ACE2 против летального исхода при SARS-CoV2-инфекции [22].

Различия в уровне экспрессии ACE2 в различных этнических группах, которые детерминированы генетически, могут быть причиной разной подверженности к инфицированию SARS-CoV2 и степени тяжести COVID-19 у населения разных стран.

Половозрастные особенности. Количественные и качественные показатели ACE2, которые способствуют восприимчивости и тяжести болезни, могут быть связаны с локализацией гена. Ген *ACE2* находится в Х-хромосоме генома человека, насчитывает 18 экзонов, кодирует белок из 805 аминокислот (OMIM 300335). Сцепление с полом подразумевает разные частоты аллелей гена у лиц мужского и женского пола и различные сценарии реализации генотипа в фенотипическую картину.

Необходимо отметить также особенности гормонального статуса у лиц разного пола - на модельных объектах было показано, что лечение эстрогенами увеличивает экспрессию ACE2 в среднем в 1,274 раза, тогда как андроген (тестостерон) увеличивает показатель в среднем в 0,533 раза [6], что согласуется с данными китайских авторов. В январе 2020 года соотношение полов в выборке пациентов с подтвержденным CoviD-19 в Ухане составило 2,7:1 в пользу лиц мужского пола [1].

Анализ выборки в 44 672 пациентов в Китае показал, что мужчины составили 51,4% от общего числа больных, но 63,8% - от числа всех смертей от CoviD-19. Лица старше 50 лет составили почти половину от общего числа подтвержденных случаев, при этом большинство смертельных случаев пришлось на возрастных мужчин [22]. Каждый год возраста больного увеличивал риск госпитальной смерти в 1,1 раза [23].

Группы крови системы АВ0. К настоящему времени множество работ посвящено связи групп крови системы АВО с иммунным ответом человека и отбором, которой возникает из-за дифференциальной восприимчивости к инфекционным заболеваниям.

Различия в экспрессии антигена группы крови увеличивают или уменьшают восприимчивость хозяина ко многим инфекциям. Белки, определяющие группы крови, могут выступать в качестве рецепторов и / или корецепторов микроорганизмов, паразитов и вирусов - многие антигены облегчают внутриклеточное поглощение, передачу сигнала или адгезию посредством организации мембранных микродоменов [24].

В настоящее время известно, что группа крови В связана с более низким риском заражения гепатитом В, у лиц с группой крови О риск инфицирования гепатитом В увеличивается в 1,12 раз [25-26].

По данным анализа информации о больных, находившихся на лечении в трех больницах Уханя и Шэньчжэня в Китае, распределение частот групп крови А, В, АВ и 0 системы АВ0 среди них составило 37,75%, 26,42%, 10,03% и 25,80% против 32,16%, 24,90%, 9,10% и 33,84% у здорового населения. Возраст и пол не оказали влияния на распределение. Если учитывать, что в больницах проходили лечение больные с более тяжелыми формами вирусного заболевания, то пациенты с группой крови А имеют риск в 1,2 раза выше, чем пациенты со всеми остальными группами крови, более тяжелого течения заболевания, а пациенты с группой крови О имеют риск, в 0,67 раз меньший развития тяжелого течения CoviD-19. [27].

Патологии. По данным The Lancet, [23], коморбидный статус отмечен у 48% пациентов, гипертония у 30% пациентов, сахарный диабет – у 19%, ишемическая болезнь сердца – у 8%.

Сопутствующие заболевания примерно у четверти пациентов с CoviD-19 в Китае предрасполагали к ухудшению прогноза. У больных отмечались

гипертония, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные нарушения, сахарный диабет, гепатит В, хроническая обструктивная болезнь легких, хронические заболевания почек, онкопатологии и иммунодефицитные состояния.

После поправки на возраст и статус курильщика, риск ухудшения клинических результатов для больных с хронической обструктивной болезнью легких, сахарным диабетом, гипертонией и злокачественными новообразованиями увеличивался в 2,7, 1,6, 1,6 и 3,5 раза, соответственно. По сравнению с пациентами без сопутствующей патологии для больных с одной патологией такой риск составил - 1,79, с двумя и более - 2,59 [28].

Особую актуальность для изучения представляют особенности подверженности SARS-CoV лиц любого возраста из многих возможных групп риска - больных с иммунодефицитными состояниями и другими патологиями, влияющими на иммунологический статус; пациентов, получающих терапию, ослабляющую какие-либо звенья иммунной системы; лиц, имеющих генетически детерминированную предрасположенность к другим заболеваниям; лиц с многими группами орфанных заболеваний.

Следует отметить также, что многие генетические заболевания, особенно моногенные, и носительство мутаций, являющиеся факторами риска, распространены в популяциях с более высокими показателями инбридинга, что особенно характерно для населения сельской местности в силу экономических причин и культурных традиций. В Украине изменения генетико-демографических показателей в указанном направлении отмечаются с 90-х годов XX века, что влечет за собой повышение распространенности тяжелых моногенных и мультифакториальных, хронических неинфекционных, заболеваний, в том числе таких, которые связаны с нарушениями иммунной системы, у лиц разных возрастных групп, в том числе и младших.

Особенности диагностики

В настоящее время диагностика CoviD-19 усложнена из-за неспецифичности симптомов. У пациентов отмечаются клинические проявления, включающие лихорадку, непродуктивный кашель, одышку, миалгию, усталость, нормальное или пониженное содержание лейкоцитов и рентгенологические данные пневмонии, подобные симптомам инфекции SARS-CoV и MERS-CoV [29, 30]. Заболевание может протекать практически бессимптомно или очень похоже на ОРВИ, особенно у лиц младших возрастных групп. В то же время, эти заболевшие могут быть переносчиками вируса для других людей, при непосредственном общении или через предметы и материалы в местах общественного пользования. В связи с этим для диагностики CoviD-19 необходимы дополнительные обследования, способные не только подтвердить диагноз, но и выявить потенциальных носителей 2019-nCoV / SARS-CoV-2.

Одной из таких систем диагностики являются тесты, основанные на выявлении вирусных антигенов либо иммуноглобулинов (IgM/IgG), которые вырабатываются иммунной системой человека в ответ на присутствие в ней возбудителя. В настоящее время рядом компаний разработаны наборы ИФА на основе IgM/IgG к SARS-CoV-2, но данные относительно показателей их чувствительности еще недостаточно изучены и не опубликованы.

Ранее были созданы тесты ИФА на основе IgM/IgG к двум белкам SARS-CoV: нуклеокапсидного белка N и шипового белка S. Чувствительность систем ИФА на основе IgG к N-белку SARS-CoV была значительно выше (94,7%), чем ИФА на основе S-белка SARS-CoV (58,9%) [31]. В то же время, разработчики смогли добиться чувствительности ИФА в 94,3% к SARS-CoV, и только 59,4% чувствительности для ИФА IgM [32].

Эти тесты являются достаточно простыми в использовании и дают возможность быстрого получения ответа, в течение получаса. Однако они отличаются низкой чувствительностью в первую очередь из-за того, что антитела к вирусу вырабатываются примерно на 5-10 день заболевания, т.е. выявить их на начальных этапах при SARS-CoV2-инфекции практически невозможно. Эти тест-системы позволяют осуществить детекцию вируса у людей с ярко выраженными симптомами, поэтому такой тест предназначен «для принятия быстрого решения» врачом. Даже положительный результат требует дополнительного подтверждения ПЦР-тестом. Таким образом, разработка других чувствительных и специфичных вспомогательных методов является насущной задачей для диагностики CoviD-19.

В связи с этим в протоколах определения вируса особая роль отводится тест-системам на основе полимеразной цепной реакции, которую проводят в режиме реального времени (РТ-кПЦР). Поскольку SARS-CoV2 является РНК-содержащим вирусом [33], для повышения специфичности и чувствительности, кПЦР проводят одновременно с обратной транскрипцией «в одной пробирке» (РТ ОТ-кПЦР). Этот метод занимает больше времени, чем ИФА, однако чувствительность его выше и, в зависимости от используемого протокола, может достигать 91,7% [34, 35]. Кроме того, ОТ-кПЦР, в отличии от метода, основанного на определении иммуноглобулинов крови, можно использовать и для выявления вируса в мокротах

пациента - в слюне, мокроте трахеи, мазке из носоглотки и носа, что делает его еще и менее инвазивным. При диагностике SARS-CoV2 на основе ОТ-кПЦР используют наборы со специфическими праймерами и зондами в областях генов *ORF1ab, N* или *S* [34,35].

Несмотря на то, что этот метод более трудоемкий и занимает больше времени, его специфичность и возможность выявления бессимптомных носителей ставят его на первое место в диагностике SARS-CoV2-инфекции. Кроме того, неинвазивность РТ кПЦР позволяет часто использовать его не только для диагностики, но и для мониторинга состояния пациента на этапах лечения. Использования образцов слюны или бронхиальной жидкости может снизить риск внутрибольничной передачи SARS-CoV-2, в том числе и медперсоналу [36]. Использование слюны позволяет собирать образцы за пределами больниц, где нет инфекционных изоляторов. В условиях, где большое количество лиц нуждается в обследовании, сбор слюны можно провести быстро и без участия специально обученного медперсонала. Лицо, находящееся на подозрении в инфицировании SARS-CoV2, может самостоятельно взять образец мокроты в специальный герметически закрывающийся контейнер и передать его курьеру для анализа, не выходя из дома в случае, когда он находится на домашнем лечении. Использование таких возможностей особенно важно в напряженных клинических условиях, когда количество имеющегося медицинского персонала ограничено.

В настоящее время мировые разработчики тест-систем прилагают максимум усилий по созданию экспресс-тестов на основе высокочувствительной ОТ-кПЦР-системы. Так, в марте 2020 г. Управление по санитарному контролю за качеством продуктов и лекарств США (FDA) утвердило первый диагностический экспресс-тест фирмы Cepheid на выявление коронавируса в образцах мазка из носоглотки и носа/аспирата, результаты которого можно получить за 45 минут (https://www.fda.gov/media/136316/download). В настоящее время имеется 22 зарегистрированные тест-системы различных фирм-производителей (https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/ emergency-use-authorizations#covid19ivd). Наибольший интерес представляет экспресс-система ID NOW COVID-19 («Abbott Diagnostics Scarborough, Inc»), основанная на новой технологии детекции вирусных генов, которая, в случае позитивного результата, позволяет получить ответ за 5 минут. Тест-система разработана для обнаружения гена SARS-CoV2 RdRp в образцах, взятых из горла, носа, носоглотки и ротоглотки. Сейчас она доступна только в США и, кроме того, проведение тестирований требует специального оборудования, которое отсутствует в учреждениях охраны здоровья в Украине.

Перспективы лечения

Несмотря на то, что новый инфекционный агент относится к семейству коронавирусов, два из которых уже вызывали эпидемии - SARS-CoV и MERS-CoV, не только диагностика, но и лечение COVID-19 не имеет однозначного протокола. В настоящее время не существует клинически доказанных специфических противовирусных средств для инфекции SARS-CoV-2. Применяются методы лечения, основанные на предыдущем опыте по предотвращению SARS- и MERS-инфекций: кислородная терапия, использование антибиотиков широкого спектра действия для покрытия вторичной бактериальной инфекции [29]. Согласно исследованиям молекулярных механизмов коронавирусной инфекции [3] и геномной организации SARS-CoV-2 [37], существует несколько потенциальных терапевтических целей, которые позволяют переработать существующие противовирусные средства или разработать эффективные меры против нового коронавируса.

В первую очередь, это препараты и их комбинации для противовирусной терапии. Часть из них нацелены на ингибирование синтеза вирусной РНК - ремдезивир, хлорохин, фавипиравир, рибавирин, галадесивир и являются аналогами нуклеозидов [38-40]. Другие препараты используются для ингибирования белков репликации вируса [41-44]. Поскольку ACE2 опосредует поступления SARS-CoV-2 в клетку как функциональный рецептор коронавирусов [45], блокирование связывания S белка с ACE2 также является значимой стратегией против инфекции SARS-CoV-2.

В настоящее время одним из эффективных способов лечения коронавируса является переливание зараженным плазмы крови от выздоравливающих доноров, у которых, очевидно, выработались антитела на SARS-CoV-2, о чем было сообщено рядом китайских врачей.

Среди поддерживающих методов лечения синдрома острого дыхательного расстройства, вызванного инфекцией SARS-CoV-2, перспективные результаты показало также использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК), в первую очередь тех, которые не имеют на своей поверхности рецептор ACE2 ($МСК^{-ACE}$), с которым непосредственно связывается вирус [36].

Иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства мезенхимальных стволовых клеток при лечении дегенеративных процессов дыхательной системы ранее подтвердились 15-ю завершенными клиническими испытаниями. Более 50 новых испытаний продолжается. Результаты научных

исследований подчеркивают, что эти клетки не могут быть замещены другими лекарственными средствами при лечении дегенеративных процессов дыхательной системы.

У тяжелобольных пациентов с CoviD-19, после введения МСК-ACE состояние значительно улучшилось благодаря уменьшению воспаления и улучшению дыхания. Следует также отметить, что сократилось количество лейкоцитов и инфильтрация легких, вызванная пневмонией. В дальнейшем тесты показывали отрицательный результат на наличие SARS-CoV-2 [46, 47].

В Китае зарегистрировано 14 клинических исследований, в которых изучается эффективность стволовых клеток разных типов в лечении CoviD-19.

В настоящее время есть сообщения о 8 пациентах, которых успешно вылечили от тяжелой формы CoviD-19 с помощью мезенхимальных стволовых клеток плаценты, не имеющих на своей поверхности рецептора ACE2.

Создание эффективной вакцины против SARS-CoV-2 имеет важное значение для уменьшения инфицирования, снижения степени тяжести заболевания, для контроля вспышек коронавирусной инфекции. На данном этапе над поиском вакцины от CoviD-19 работают более 50 фармацевтических и исследовательских компаний. Несмотря на определенные успехи, разработка вакцин является долгосрочной работой.

Заключение. Исходя из опыта, полученного при предыдущих известных вспышках коронавирусных инфекций, таких, как MERS-CoV и SARS-CoV, для подготовки к дальнейшим вспышкам заболевания и для эффективной борьбы с инфекцией внимание должно быть сосредоточено в первую очередь на быстрой и эффективной диагностике для выявления подозреваемых случаев и прогнозировании осложнений, которые могут быть вызваны эволюцией вируса в ходе эпидемии COVID-19, у лиц любого возраста, особенно из групп риска.

Недостаточность или отсутствие научных данных о генетических характеристиках больных и о здоровом населении нашей страны создает серьёзную угрозу личной и популяционной генетической безопасности населения, одной из составляющих безопасности государства в целом. Представляется актуальным формирование системы и программ генетического тестирования населения для развития персонифицированной фармакотерапии, прогнозирования групп риска и профилактики роста численности больных и носителей, планирования демографической политики, социальных и просветительских программ.

References

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*. 2020; 395(10223): 470-3. https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(20)30185-9
2. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. Available online: 2020 March 5. https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001
3. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020 Feb 22; 395(10224): 565-74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8. Epub 2020 Jan 30.
4. Cai G, Cui X, Zhu X, Zhou J. A Hint on the COVID-19 Risk: Population Disparities in Gene Expression of Three Receptors of SARS-CoV. Available from: https://www.preprints.org/manuscript/202002.0408/v1. doi: 10.20944/preprints202002.0408.v1
5. Burrell LM, Harrap SB, Velkoska E, Patel SK. The ACE2 gene: its potential as a functional candidate for cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond).* 2013 Jan; 124(2): 65-76. PMID: 23013041 DOI: 10.1042/CS20120269
6. Liu C, Li Y, Guan T, Lai Y, Shen Y, Zeyaweiding A, et al. ACE2 polymorphisms associated with cardiovascular risk in Uygurs with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Sep 18; 17(1): 127. doi: 10.1186/s12933-018-0771-3
7. Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, Kampf C, Djureinovic D, Odeberg J, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics*. 2014 Feb; 13(2): 397-406. doi: 10.1074/mcp.M113.035600
8. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020 Feb 24; 12(1): 8. doi: 10.1038 / s41368-020-0074-x
9. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov*. 2020 Feb 24; 6: 11. doi: 10.1038/s41421-020-0147-1
10. Chen YY, Zhang P, Zhou XM, Liu D, Zhong JC, Zhang CJ, et al. Relationship between genetic variants of ACE2 gene and circulating levels of ACE2 and its metabolites. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 2017 Apr; 43(2): 189-95. DOI: 10.1111/jcpt.12625
11. Fan Z, Wu G, Yue M, Ye J, Chen Y, Xu B, et al. Hypertension and hypertensive left ventricular hypertrophy are associated with ACE2 genetic polymorphism. *Life Sci.* 2019 May 15; 225: 39-45. doi: 10.1016/j.lfs.2019.03.059

12. Zhang Q, Cong M, Wang N, Li X, Zhang H, Zhang K, et al. Association of angiotensin-converting enzyme 2 gene polymorphism and enzymatic activity with essential hypertension in different gender: A case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2018 Oct; 97(42): e12917. doi: 10.1097/MD.0000000000012917
13. Luo Y, Liu C, Guan T, Li Y, Lai Y, Li F, et al. Association of ACE2 genetic polymorphisms with hypertension-related target organ damages in south Xinjiang. *Hypertens Res*. 2019 May; 42(5): 681-9. doi: 10.1038/s41440-018-0166-6
14. Burrell LM, Harrap SB, Velkoska E, Patel SK. The ACE2 gene: its potential as a functional candidate for cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond).* 2013 Jan; 124(2): 65-76. PMID: 23013041. DOI: 10.1042/CS20120269
15. Wu X, Zhu B, Zou S, Shi J. The Association Between ACE2 Gene Polymorphism and the Stroke Recurrence in Chinese Population. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Oct; 27(10): 2770-80. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.06.001
16. Patel SK, Wai B, Ord M, MacIsaac RJ, Grant S, Velkoska E, et al. Association of ACE2 genetic variants with blood pressure, left ventricular mass, and cardiac function in Caucasians with type 2 diabetes. *Am J Hypertens.* 2012 Feb; 25(2): 216-22. doi: 10.1038/ajh.2011.188
17. Hackethal V. Type 2 Diabetes Rates Quadruple Worldwide Since 1980. 2016. Available from: https://www.medscape.com/viewarticle/861591
18. Moreno Juste A, Menditto E, Orlando V, Monetti VM, Gimeno Miguel A, González Rubio F, et al. Treatment Patterns of Diabetes in Italy: A Population-Based Study. *Front Pharmaco*l. 2019 Aug 6; 10: 870. doi: 10.3389/fphar.2019.00870
19. IDF Europe members. Available from: https://idf.org/our-network/regions-members/europe/members/164-ukraine.html
20. Yin M, Augustin B, Fu Z, Yan M, Fu A, Yin P. Geographic Distributions in Hypertension Diagnosis, Measurement, Prevalence, Awareness, Treatment and Control Rates among Middle-aged and Older Adults in China. *Sci Rep.* 2016 Nov 14; 6: 37020. doi: 10.1038/srep37020
21. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis.* Available online 2020 March 5. https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001
22. Chen J, Jiang Q, Xia X, Liu K, Yu Zh, TaoW, et al. Han Individual variation of the SARS-CoV2 receptor ACE2 gene expression and regulation. 2020. Available from: https://www.preprints.org/manuscript/202003.0191/v1
23. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Zh, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1054–62. Published Online 2020 March 9. https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(20)30566-3
24. Cooling L. Blood Groups in Infection and Host Susceptibility. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Jul; 28(3): 801–70. doi: 10.1128/CMR.00109-14
25. Jing W, Zhao S, Liu J, Liu M. ABO blood groups and hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020 Feb 2; 10(1): e034114. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034114
26. Liu J, Zhang S, Liu M, Wang Q, Shen H, Zhang Y. Distribution of ABO/Rh blood groups and their association with hepatitis B virus infection in 3.8 million Chinese adults: A population-based cross-sectional study. *J Viral Hepat.* 2018 Apr; 25(4): 401-11. doi: 10.1111/jvh.12829
27. Zhao J, Yang Y, Huang H-P, Li D, Gu D-F , Feng Lu X, et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *BMJ Yale.* 2020 Mar. https://doi.org/10.1101/2020.03.11.20031096
28. Guan W-J, Liang W-H, Zhao Y, Liang H-R, Chen Z-Sh, Li U-M, et al. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with COVID-19 in China: A Nationwide Analysis. *BMJ Yale.* 2020 Febr. https://doi.org/10.1101/2020.02.25.20027664
29. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15; 395(10223): 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
30. Bassetti M, Vena A, Giacobbe DR. The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: challenges for fighting the storm. *Eur J Clin Invest*. 2020; 50: e13209. doi: 10.1111/eci.13209
31. Woo PC, Lau SK, Wong BH, Tsoi HW, Fung AM, Kao RY, et al. Differential sensitivities of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus spike polypeptide enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and SARS coronavirus nucleocapsid protein ELISA for serodiagnosis of SARS coronavirus pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2005 Jul; 43(7): 3054-8. doi: 10.1128/JCM.43.7.3054-3058.2005
32. Woo PCY, Lau SKP, Wong BHL, Tsoi HW, Fung AMY, Chan KH, et al. Detection of specific antibodies to SARS coronavirus nucleocapsid protein for serodiagnosis of SARS coronavirus pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2004; 42: 2306-9.
33. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016; 24: 490-502. DOI: 10.1016/j.tim.2016.03.003
34. Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Kenrie PY Hui, Pavithra K, Yingzhi L, et al. Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia *Clin Chem*. 2020. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa029
35. To KK, Tsang OT, Chik-Yan Yip C, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, et al.Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis*. 2020 Feb 12. pii: ciaa149. doi: 10.1093/cid/ciaa149
36. China Daily Wuhan reports first doctor death from coronavirus. 2020. Available from: https://www.chinadaily.com.cn/a/202001/25/WS5e2bb1b6a31012821727333a.html. Accessed 1 February 2020
37. Groneberg DA, Hilgenfeld R, Zabel P. Molecular mechanisms of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Respir Res*. 2005; 6: 8. doi: 10.1186/1465-9921-6-8

38. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Mar; 30(3): 269-71. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0
39. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov*. 2016 May; 15(5): 327-47. doi: 10.1038/nrd.2015.37
40. De Clercq E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. *Chem Asian J.* 2019; 14: 3962-8. doi: 10.1002/asia.201900841
41. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020; 92: 418-23. doi: 10.1002/jmv.25681
42. Chen L, Gui C, Luo X, Yang Q, Günther S, Scandella E, et al. Cinanserin is an inhibitor of the 3C-like proteinase of severe acute respiratory syndrome coronavirus and strongly reduces virus replication in vitro. *J Virol*. 2005 Jun; 79 (11): 7095-103. doi: 10.1128/JVI.79.11.7095-7103.2005
43. Jo S, Kim S, Shin DH, Kim MS. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *J Enzym Inhib Med Chem*. 2020 Dec; 35(1): 145-51. doi: 10.1080/14756366.2019.1690480
44. Park JY, Jeong HJ, Kim JH, Kim YM, Park SJ, Kim D, et al. Diarylheptanoids from Alnus japonica inhibit papain-like protease of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Biol Pharm Bull*. 2012; 35(11): 2036-42. doi: 10.1248/bpb.b12-00623
45. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003 Nov 27; 426(6965): 450-4. doi: 10.1038/nature02145
46. Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, et al. Transplantation of ACE2$^-$ Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. *Aging and Disease*. 2020; 0(0): 216-28. https://doi.org/10.14336/AD.2020.0228
47. Metcalfe SM. Mesenchymal stem cells and management of COVID-19 pneumonia. *Medicine in Drug Discovery*. Available online 19 March 2020. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100019

УДК 575:578.834.11–577.2.01

АНАЛІЗ ГЕНЕТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ДИФФРЕНЦІАЛЬНОЇ СПРИЙНЯТЛИВОСТІ ДО 2019-nCoV/ SARS-CoV-2 У ЛЮДИНИ

Федота О. М., Скрипкіна І. Я.

Резюме. Генетичний поліморфізм представників різних етнічних, вікових груп і різної статі визначає відмінності за ступенем сприйнятливості до SARS-CoV - найвищі показники ступеня тяжкості і смертності CoviD-19 відзначені при наявності супутніх захворювань, у пацієнтів чоловічої статі, у пацієнтів похилого віку. У людини описана можливість рецепції SARS-CoV-2 ACE2, експресія якого відзначена в тканинах ряду органів. Доведено обогащенность рецептором епітеліальних клітин язика, що може пояснювати основний механізм високого ризику сприйнятливості до 2019-nCoV ротової порожнини. Плейотропний ефект гена *ACE2* виражається в його здатності визначати кілька ознак - виступати в якості рецептора коронавірусов і виконувати функції ферменту ренін-ангіотензинової системи. Поліморфізм гена *ACE2* визначає можливості взаємодії рецептора і віруса, характер його експресії, схильність до розвитку кардіометаболічного синдрому. Відмінності в рівні експресії ACE2 у осіб різної статі, віку, етносу можуть бути причиною різної схильності до інфікування SARS-CoV2 і ступеня тяжкості CoviD-19 серед різних груп населення. Представлені аргументи на користь захисної ролі високої експресії ACE2 проти летального результату при SARS-CoV2-інфекції - визначено зворотний зв'язок між летальністю при CoviD-19 і рівнем експресії ACE2. Пацієнти з групою крові А мають ризик в 1,2 рази вищій, ніж пацієнти з іншими групами крові, більш тяжкого перебігу захворювання, а пацієнти з групою крові О мають ризик, в 0,67 разів менший щодо розвитку тяжкого перебігу CoviD-19.

Актуальність застосування молекулярно-генетичних тестів в діагностиці вірусної інфекції обумовлена їх високою чутливістю, можливістю роботи з різними біологічними зразками, швидким отриманням результату. Поряд з традиційними методами противірусної терапії, перспективним напрямом є застосування стовбурових клітин різних типів в лікуванні ускладнень, дегенеративних процесів дихальної системи, CoviD-19. Вивчення генетичних особливостей власного населення, розвиток системи молекулярного тестування генетичних та інфекційних захворювань є пріоритетними напрямами підвищення рівня генетичної безпеки населення кожної країни.

Ключові слова: SARS-CoV, CoviD-19, генетичний поліморфізм, експресія ACE2, групи ризику.

UDC 575:578.834.11–577.2.01

Analysis of Genetic Features of Differential Susceptibility to 2019-nCoV / SARS-CoV-2 in Human Beings

Fedota O. M., Skrypkina I. Ya.

Abstract. Genetic polymorphism of human beings from different ethnic, age groups and different sex determines variability in the degree of susceptibility to SARS-CoV and states that the highest indicators of severity and mortality of COVID-19 were observed in men of older age with comorbid conditions. The possibility of receiving SARS-CoV-2 with ACE2 has been described. Its expression is noted in the tissues of several organs. The enrichment of the tongue epithelial cells by receptor has been proved, which explains the main mechanism of a high risk of susceptibility to the 2019-nCoV oral cavity. The pleiotropic effect of the ACE2 gene is manifested in its ability to detect several traits: to act as a coronovirus receptor and to act as a renin-angiotensin systems enzyme. The ACE2 gene polymorphism determines the possibilities of interaction between the receptor and the virus, the nature of its expression, and its predisposition to the development of cardiometabolic syndrome. Differences in the level of ACE2 expression in people of different sex, age, ethnicity could be the reason for different susceptibility to SARS-CoV2 infection and the severity of COVID-19 among different population groups. Arguments are presented in favor of the protective role of ACE2 high expression against death in SARS -CoV2 infection because an inverse relationship was found between mortality in CoviD-19 and ACE2 expression level. People with blood group A have 1.2 times higher risk to have severe degree of clinical manifestations than people with all other blood groups, and people with blood group O have a risk of 0.67 times less than the others.

The urgency of using molecular genetic tests in the diagnosis of viral infection is explained by their high sensitivity, the ability to work with different biological samples, and getting quick results. Along with the traditional methods of antiviral therapy, the promising direction is to use stem cells of different types in the treatment of complications, degenerative processes of the respiratory system, COVID-19.

The study of the genetic characteristics of their own population, the development of a molecular testing system for genetic and infectious diseases are priority areas for improving the genetic safety of each population.

Keywords: SARS-CoV, CoviD-19, genetic polymorphism, ACE2 expression, risk groups.

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.

Стаття надійшла 30.03.2020 р.
Рекомендовано до друку on-line рішенням редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.020
УДК 616.438-091:616.8-009.17

Белозьоров І. В., Проценко О. С., Ремньова Н. О., Кудревич О. М., Якименко А. С.

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ ТА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТИМУСА ПРИ МІАСТЕНІЇ ГРАВІС

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

remnyova@karazin.ua

Опрацьовано та представлено до уваги наукової спільноти інформацію щодо останніх наукових даних світової літератури стосовно патогенезу та морфофункціонального стану тимусів пацієнтів з міастенією гравіс. Міастенія гравіс активно вивчається з 1970 року, особливо після виявлення антитіл проти AChR (автоантитіл до ацетилхолінових рецепторів). Набуту автоімунну міастенію гравіс слід відрізняти від вродженої, яка має подібні клінічні прояви не за рахунок імунопатологічної дисрегуляції, а за рахунок генетичних мутацій. У даному дослідженні термін «міастенія гравіс» відноситься виключно до набутої автоімунної міастенії гравіс. Хоча вроджена міастенія гравіс викликана мутаціями в генах, що кодують компоненти нервово-м'язового синапсу, генетичний внесок в набуту автоімунну міастенію гравіс менш очевидний. В літературі зустрічається кілька згадок про сім'ї з множинними випадками міастенії гравіс, однак, підвищений ризик розвитку міастенії гравіс або інших автоімунних захворювань серед родичів пацієнтів з міастенію гравіс підтримує ідею генетичної схильності, що сприяє підвищеній сприйнятливості до міастенії гравіс. Проведені численними вченими дослідження значно поліпшили наше розуміння етіології, патогенезу, морфології та принципів лікування міастенії гравіс. Були встановлені і детально описані антигенні мішені, розроблена нова класифікація міастенії гравіс, закладені основи для вивчення хемокінової системи, яка відіграє важливу роль в патогенезі міастенії гравіс. Однак, досі не ясно, чому тимектомія відносно ефективна у пацієнтів з лімфофолікулярною гіперплазією тимуса і практично неефективна при його атрофії, або навіть при його нормальному стані. Досі не розроблені чіткі клініко-морфологічні критерії, що дозволяють передбачити подальший курс перебігу захворювання та ефективність тимектомії. Незважаючи на те, що міастенії гравіс є досить рідкісним захворюванням, його інвалідизуючий ефект, який різко знижує якість і тривалість життя пацієнтів, змушує наукове співтовариство шукати різні шляхи вирішення проблем етіології, патогенезу, морфології та лікування міастенії гравіс.

Ключові слова: тимус, міастенія гравіс, автоімунне захворювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Патологічна анатомія непухлинних змін вилочкової залози у пацієнтів з генералізованою міастенією», номер державної реєстрації НДР: 0117U004837, та фінансується згідно з планом цього НДР. Фінансової підтримки з боку компаній-виробників медичного інструментарію і лікарських препаратів автори не отримували.

Вступ. Міастенія гравіс (МГ) – це хронічне В-клітинно-опосередковане Т-клітинно-залежне автоімунне захворювання, яке характеризується порушенням нервово-м'язової передачі за рахунок наявності специфічних автоантитіл до ацетилхолінових рецепторів (AChR) на постсинаптичній мембрані скелетних м'язів [1]. Характерною особливістю МГ є патологічна слабкість скелетних м'язів. У більш ніж 50% випадків, початковими симптомами МГ є опущення повік (птоз) і двоїння в очах (диплопія). У 15% випадків МГ обмежується тільки очними м'язами (так звана очна форма МГ, частіше у чоловіків старше 40 років), а в інших випадках розвивається генералізована м'язова слабкість, яка зачіпає жувальні, ковтальні, мовні м'язи, а також м'язи шиї, кінцівок і тулуба [2]. Незважаючи на те, що МГ є рідкісним захворюванням, показник його поширеності прогресивно підвищується, що, швидше за все, пов'язано з поліпшенням його діагностики [3]. МГ реєструється у пацієнтів будь-якої раси, будь-якого віку і будь-якої статі [4].

Метою дослідження було опрацювання та представлення до уваги наукової спільноти інформації щодо останніх наукових даних світової літератури стосовно патогенезу та морфофункціонального стану тимусів пацієнтів з міастенією гравіс.

Генетична схильність до міастенії гравіс. Набуту автоімунну МГ слід відрізняти від вродженої, яка має подібні клінічні прояви не за рахунок імунопатологічної дисрегуляції, а за рахунок генетичних мутацій. У даному дослідженні термін «МГ» відноситься виключно до набутої автоімунної МГ.

Хоча вроджена МГ викликана мутаціями в генах, що кодують компоненти нервово-м'язового синапсу, генетичний внесок в набуту автоімунну МГ менш очевидний. В літературі зустрічається кілька згадок про сім'ї з множинними випадками МГ, однак, підвищений ризик розвитку МГ або інших автоімунних захворювань серед родичів пацієнтів з МГ підтримує ідею генетичної схильності, що сприяє підвищеній сприйнятливості до МГ [5].

Дослідження, які порівнюють геном контрольної групи та пацієнтів з МГ, які не мали в родині випадків захворювання МГ, дозволили ідентифікувати варіації генів, які пов'язані з МГ. Серед аналізованих генетичних факторів, найбільш показовим є головний комплекс гістосумісності (MHC) [6]. Був виявлений взаємозв'язок між HLA-B8 (I клас MHC) і HLA-DR3 (II клас MHC), які були пов'язані з лімфофолікулярною гіперплазію тимуса і раннім початком МГ, в той час як HLA-DR2-B7 був пов'язаний з пізнім початком МГ [7, 8]. Також було виявлено, що HLA-DR14-DQ5 був пов'язаний з MuSK МГ пацієнтами [9].

Інші гени, пов'язані з МГ, включають в себе гени, що кодують PTPN22 (клітинна тирозинфосфатаза 22), CTLA-4 (цитотоксичний Т-лімфоцитарний антиген 4), IL-1β, IL-10, TNF-ά и IFN-γ [10].

Також, був виявлений взаємозв'язок пацієнтів з AChR МГ та TCF19 (транскрипційний фактор 19). TCF19 бере участь в проліферації і диференціюванні про-В і пре-В лімфоцитів, тому він високо експресується в клітинах гермінативних центрів (GC) [11, 12].

Патогенетичні механізми розвитку міастенії гравіс. Зміни в нервово-м'язовому синапсі у пацієнтів з МГ включають в себе розширення синаптичної щілини, зменшення кількості AChR і сплощення постсинаптичної мембрани – так зване порушення архітектоніки синапсу. Ці зміни розвиваються за рахунок постійних автоімунних атак на постсинаптичну мембрану. Залежно від специфіки автоантитіл, що беруть участь в автоімунній атаці, МГ можна умовно розділити на 3 категорії: AChR МГ, MuSK МГ і Серонегативна МГ [13].

AChR міастенія гравіс. У 85% пацієнтів з МГ виявляються автореактивні антитіла проти AChR, розташованих на постсинаптичній мембрані м'язової клітини. Ці антитіла представлені різними підкласами IgG, а їхньою таргетною структурою є екстрацелюлярна частина ά-субодиниці AChR, що зветься MIR – головний імуногенний регіон (Main Immunogenic Region) [14]. Втім, у пацієнтів з МГ виявляються анти-AChR антитіла і до інших частин ά-субодиниці AChR [15].

Зв'язування автоантитіл з AChR призводить до: 1) прискорення деградації та інтерналізації AChR (антигенна модуляція); 2) блокаді майданчиків зв'язування для ACh; 3) зв'язування та активації комплементу на поверхні постсинаптичної мембрани [16, 17, 18]. Деякі автори вказують на те, що активація комплементу призводить до лізису постсинаптичної м'язової мембрани і це є основною причиною втрати AChR [17]. Також, експерименти на щурах показали, що блокування комплементу запобігає виникненню експериментальної МГ у тварин [17]. Більш того, інтерлейкін-12-дефіцитні миші (IL-12), у яких недостатньо синтезуються комплементзв'язуючі антитіла, мали мінімальні симптоми МГ після імунізації до AChR, незважаючи на досить високий рівень продукції анти-AChR антитіл [19].

Титр антитіл проти AChR в сироватці крові може не корелювати зі ступенем тяжкості МГ [20]. У AChR МГ пацієнтів з тимомою також виявляються антитіла проти титину, а в 50% випадків – антитіла проти ріанодинового рецептора, причому, вони обидва є компонентами поперечносмугастих м'язів [21]. Серед пацієнтів з AChR МГ, особливо з раннім початком, переважають жінки по відношенню до чоловіків – 3:1 [9].

MuSK міастенія гравіс. У 5% пацієнтів з МГ виявляються автореактивні антитіла проти MuSK. MuSK є тирозинкіназою, яка відіграє провідну роль в кластеризації AChR та інших постсинаптичних компонентів нервово-м'язового синапсу. Експерименти з MuSK-нокаутними мишами показали, що переривання процесу кластеризації призводить до порушення передачі в нервово-м'язовому синапсі [22]. Антитіла проти MuSK частково є IgG1, але в основному це IgG4 і, на відміну від AChR МГ пацієнтів, титри цих антитіл корелюють зі ступенем тяжкості захворювання [23, 24].

85% пацієнтів з MuSK МГ – це жінки віком до 40 років. В цілому, пацієнти з MuSK МГ мають такі ж клінічні прояви, як і пацієнти з AChR МГ, проте, м'язова слабкість, як правило, більш виражена, а часті м'язові кризи виникають саме на ранній стадії захворювання. Що стосується лікування, пацієнти з MuSK МГ відрізняються від пацієнтів з AChR МГ низькою реакцією на інгібітори ацетилхолінестерази, необхідністю проведення більш агресивної імуносупресивної терапії та низьким рівнем ремісій [25, 26].

Серонегативна міастенія гравіс. Серонегативними пацієнтами є пацієнти, у яких в сироватці крові не виявляються автоантитіла проти AChR і

MuSK. Клінічні дані в літературі стосовно серонегативних пацієнтів показують значну гетерогенність в цій групі [27]. Вік початку захворювання варіюється від 1 до 83 років без будь-якого очевидного переважання у жінок. Багато серонегативних пацієнтів мають ураження очних м'язів і м'язів кінцівок, в той час як бульбарні й респіраторні м'язи у них уражаються рідко, а перебіг захворювання досить легкий в порівнянні з AChR МГ і MuSK МГ. Клінічні прояви серонегативної МГ, в цілому, нагадують такі прояви при AChR МГ, а лікування, запропоноване таким пацієнтам, таке ж саме, як і для AChR МГ пацієнтів [28].

Раніше була висловлена гіпотеза про те, що серонегативні пацієнти мають антитіла проти AChR, які не виявляються рутинними тестами за рахунок їхнього низького титру в сироватці або низької афінності рецепторів. Експерименти щодо зв'язування антитіл від серонегативних пацієнтів з агрегатами AChR in vitro продемонстрували, що у 2/3 серонегативних пацієнтів дійсно була низька афінність анти-AChR антитіл в сироватці крові [29].

Нещодавно була ідентифікована молекула LRP4, яка бере участь в кластеризації AChR, і вона була ідентифікована як таргетна структура для автоантитіл у деяких серонегативних пацієнтів з МГ [24, 30, 31]. Hihuchi та співавторами був розроблений метод імунопреципітації люциферази-репортера (LUCIP), в якому люмінесцентна люцифераза Copepoda Gaussia зв'язується з LRP4 для виявлення зв'язування анти-LRP4 антитіл. Ці антитіла є IgG1, які блокують взаємодію між LRP4 та його лігандом агріном. У цьому дослідженні анти-LRP4 антитіла були виявлені у 3 з 28 пацієнтів з MuSK МГ [30]. Pevzner і співавтори показали, що сироватки 50% серонегативних пацієнтів специфічно зв'язувалися з клітинами, трансфекованими людським LRP4 [31].

Гіперплазія тимуса при міастенії гравіс. Гіперплазія тимуса підрозділяється на два типи: справжня і лімфофолікулярна [32].

Справжня гіперплазія тимуса проявляється його симетричним дифузним збільшенням за рахунок одночасної гіперплазії як коркового, так і мозкового шарів зі збереженням нормальної структури і гістоархітектоніки. Справжня гіперплазія тимуса може розвиватися при хворобі Грейвса, акромегалії (за рахунок підвищення рівня соматотропного гормону), парціальній еритроцитарній аплазії кісткового мозку, а також після хіміотерапії, опромінення та лікування кортикостероїдами. У таких випадках тимус спочатку може атрофуватися, а потім «регенерувати» до ще більших розмірів, ніж він був спочатку. Цей феномен частіше зустрічається у дітей і молодих людей.

Лімфофолікулярна гіперплазія тимуса характеризується хронічним запаленням та ектопічною присутністю гермінативних центрів (GC) [33], що є відмінною рисою МГ. Лімфофолікулярна гіперплазія також може виявлятися у пацієнтів з іншими автоімунними захворюваннями, такими як розсіяний склероз, ревматоїдний артрит і хвороба Грейвса [33]. У таких випадках, на відміну від МГ, поява GC відбувається швидше за все за рахунок вторинної, а не первинної активації тимуса [34].

У 75% пацієнтів з МГ виявляються морфологічні та функціональні аномалії тимуса, а сам він є місцем продукції значної кількості антитіл. У 80% пацієнтів з МГ (чоловіків старше 50 років і жінок старше 60 років) розвивається тимома. У молодих пацієнтів з МГ у віці до 40 років, частіше зустрічається лімфофолікулярна гіперплазія тимуса. Гіперпластичні тимуси асоціюються з високим рівнем антитіл проти AChR в сироватці крові, тоді як інволютивні тимуси, навпаки, асоціюються з низьким [35].

Незважаючи на те, що епітеліальна архітектоніка гіперпластичного тимуса зберігається з чітко помітними мозковим і кірковим шарами, його структура зазвичай змінюється. Гіперпластичний тимус при МГ характеризується не тільки наявністю в ньому ектопічних GC, а й активним ангіогенезом, який проявляється наявністю великої кількості високоендотеліальних венул (BEB) і лімфатичних судин [36].

На клітинному рівні зміни в гіперпластичному тимусі при МГ зачіпають епітеліальні клітини тимуса (EKT), лімфоцити і антиген-презентуючи клітини (APCs), які секретують запальні цитокіни і хемокіни. Ці зміни супроводжуються порушеннями структури позаклітинного матриксу, включаючи появу незвичайної для тимуса сполучної строми, яка містить колаген I, III і IV типів, а також ламінін і фібронектин. Базальні мембрани гіперпластичного тимуса мають переривчасту структуру, що відрізняється від безперервної структури базальних мембран нормального тимуса. Цікаво, що всі ці аномалії виявляються в безпосередній близькості від GC. Вище описані зміни тимуса характерні тільки для пацієнтів з AChR МГ і серонегативною МГ. Тимуси пацієнтів з MuSK МГ не мають подібних змін і, швидше за все, не беруть участі в патогенезі цього типу МГ [37].

Лімфоцитарна інфільтрація та розвиток ектопічних GC в тимусі при міастенії гравіс. Однією з основних особливостей тимуса при МГ є наявність В-лімфоцитів, які формують GC [38]. Ці центри зазвичай виявляються в периферичних лімфатичних вузлах або в хронічно запалених тканинах і є місцем інтенсивної проліферації, диференціювання та

селекції В-лімфоцитів. Ектопічні GC в тимусі пацієнтів з МГ містять гетерогенну популяцію В-лімфоцитів, включаючи наївні та циркулюючі В-клітини пам'яті, які піддаються клональній проліферації та соматичній гіпермутації [39].

Транскриптомний аналіз підтверджує інфільтрацію і поліклональність В-лімфоцитів в тимусі пацієнтів з МГ [40]. Очищені інтратимічні В-лімфоцити з тимуса пацієнтів з МГ експресують маркери активації, такі як CD_{23}, CD_{25}, B8.7, а також спонтанно секретують IgG і антитіла проти AChR in vitro. Антитіла проти AChR розрізняються згідно їх здатності розпізнавати епітопи і це дозволяє припустити, що вони продукуються різними клонами AChR-специфічних В-лімфоцитів [39]. Виживання В-лімфоцитів підтримується В-клітинними факторами, такими як BAFF і APRIL, які у пацієнтів з МГ в основному продукуються тимічними макрофагами [41].

Також, необхідно відзначити, що ектопічні GC, які формуються в тимусі, пов'язані перш за все з AChR МГ, а не з MuSK МГ [42]. Пацієнти з лімфофолікулярною гіперплазією тимуса зазвичай мають підвищений титр антитіл проти AChR в сироватці крові, оскільки у цих пацієнтів тимус є одним з основних місць продукції антитіл проти AChR. Більш того, В-лімфоцити в тимусах таких пацієнтів вже активовані і не вимагають додаткової активації для подальшої продукції антитіл проти AChR [43].

У пацієнтів з МГ тимічні GC чутливі до кортикостероїдної терапії. Також, GC іноді виявляються в тимусах здорових людей, але їхня кількість і розміри дуже малі в порівнянні з GC пацієнтів з МГ, які не отримували кортикостероїди [44].

Аналогічні GC були описані в запалених тканинах у пацієнтів з іншими автоімунними захворюваннями, наприклад, в слинних залозах у пацієнтів з хворобою Шегрена, в щитоподібній залозі у пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом, в суглобах у пацієнтів з ревматоїдним артритом і в мозкових оболонках у пацієнтів із вторинним прогресуючим розсіяним склерозом. Таким чином тимус, напевно, є запаленою тканиною у пацієнтів з AChR МГ [43, 45].

Ангіогенез в тимусі при міастенії гравіс. Багатьма авторами тимус пацієнтів з МГ був описаний як зона активного ангіогенезу з патологічним розвитком ВЕВ і лімфатичних судин [46]. У нормі, ВЕВ і лімфатичні судини виявляються у вторинних лімфоїдних органах, де вони регулюють надходження лімфоцитів і дендритних клітин (ДК) [47]. ВЕВ морфологічно відрізняються від нормальних венул за рахунок наявності в них великих і широких ендотеліальних клітин, і товстої базальної мембрани [48]. Точний механізм диференціювання і проліферації ВЕВ невідомий, хоча дослідження на мишах показали, що в цьому процесі може брати участь лімфотоксинова сигнальна система. В умовах патології, ВЕВ можуть з'являтися в хронічно запалених тканинах, де вони асоційовані з запальною інфільтрацією і утворенням лімфоїдних агрегатів. Критичним фактором, який регулює інтенсивність запальної інфільтрації, є взаємодія між хемокінами та їхніми рецепторами [49].

Порушення диференціювання Т-лімфоцитів в тимусі при міастенії гравіс. Як згадувалося раніше, антитіла проти AChR являють собою різні ізотипи IgG. Вочевидь, у пацієнтів з МГ поява певного ізотипу IgG залежить від CD_4^+ Т-хелперів, точніше від AChR-специфічних Т-хелперів. Роль Т-лімфоцитів при МГ вперше була виявлена при експериментах на щурах, які показали, що автоімунна відповідь при МГ обумовлена не тільки антитілами проти AChR, але й автореактивними Т-лімфоцитами [50, 51, 52].

Дослідження тимічних Т-лімфоцитів показали, що у пацієнтів з МГ більше Т-клітинних клонів з Vβ8 і Vβ5.1 сплайсинг варіантами рецепторів Т-лімфоцитів. Vβ5.1 Т-лімфоцити переважали навколо і всередині GC [53]. Миші лінії SCID (severe combined immunodeficiency), яким були прищеплені експланти тимуса, не виявляли ознак патології, якщо Vβ5.1 Т-лімфоцити були заблоковані або видалені. Це вказує на провідну роль цих Т-лімфоцитів в контролі патогенних автоантитіл при МГ [54]. Активовані тимічні Т-лімфоцити при МГ проявляли підвищену чутливість до IL-2 і надекспресію Fas, апоптоз-індукуючого рецептора та маркера активації, інтенсивність експресії якого корелює з титрами антитіл проти AChR [55].

Було виявлено, що крім CD_4 ефекторних Т-лімфоцитів, в патогенезі МГ беруть участь і CD_4^+ CD_{25}^+ регуляторні Т-лімфоцити, які, ймовірно, відіграють роль у появі та підтримці МГ. Хоча кількість регуляторних Т-лімфоцитів в тимусі при МГ нормальна [56], вони виявляють певний функціональний дефект, який характеризується високим рівнем їх проліферації у відповідь на мітогенну стимуляцію і порушення супресорної активності [57]. За рахунок високої експресії Fas регуляторними Т-лімфоцитами при МГ, вони можуть представляти рециркулюючі клітини з фенотипом пам'яті [37, 58].

Антигенпрезентуючі клітини (макрофаги та дендритні клітини) в тимусі при міастенії гравіс. Хоча участь тимічних ДК в патогенезі МГ ніколи не була точно досліджена, деякими авторами було описано факт підвищення кількості ДК в мозковому шарі тимуса [59] та їхню локалізацію переважно навколо кровоносних судин і GC [60]. У цих же самих зонах тимуса виявляються й макрофаги у великій кількості, але за винятком секреції підтримуючих факторів для В-лімфоцитів, таких як APRIL і

BAFF, їхня точна функція незрозуміла [61]. Також, макрофаги можуть брати участь в інтратимічній сенсибілізації шляхом подання AChR, захоплених з апоптозних ЕКТ та міоїдних клітин.

Епітеліальні клітини тимуса при міастенії гравіс. Багатьма авторами відзначено, що медулярні ЕКТ (мЕКТ) пацієнтів з МГ продукують велику кількість різних цитокінів та хемокінів, таких як TGF-β, IL -1, IL-6, CCL5 (RANTES), CXCL13 та IFN-I [37, 62, 63, 64, 65], а отже, вони можуть працювати на різних рівнях диференціювання Т-лімфоцитів, виконуючи модулюючі функції:

a) як згадувалося раніше, ЕКТ (а особливо мЕКТ), мають вирішальне значення для встановлення центральної толерантності, експрессуючи і представляючи велику групу TSA (наприклад, субодиниці AChR) Т-лімфоцитів. Порушення цього процесу може призвести до виживання автореактивних Т-лімфоцитів, призводячи до розвитку автоімунних захворювань [7];

b) мЕКТ, імовірно, також грають роль в праймінгу Т- і В-лімфоцитів, презентуючи AChR. Досі залишається нез'ясованим факт, чи проводиться праймінг безпосередньо мЕКТ або він проводиться за допомогою перехресного представлення ДК. Нещодавно було продемонстровано, що ЕКТ пацієнтів з МГ з гіперплазією тимуса мають ектопічні рецептори до комплементу та його регуляторів, що вказує на те, що вони піддаються атаці комплементу. Зокрема, були виявлені C5a рецептори, депозити компонентів комплементу CD3b і експресія регулятора комплементу CD_{59}. На підставі цього було висунуто припущення, що Т-хелперам були представлені субодиниці AChR, які експресують мЕКТ, з подальшою стимуляцією В-лімфоцитів і швидкою продукцією антитіл проти цих субодиниць. Слідом за цим, згадані антитіла атакують сусідні ЕКТ і AChR-експресуючі міоїдні клітини, що призводить до активації APCs, запалення, комплемент-опосередкованого пошкодження тимуса і появи GC [66].

Міоїдні клітини тимуса при міастенії гравіс. На відміну від мЕКТ, які мають низький рівень експресії субодиниць AChR, міоїдні клітини мають високий рівень експресії цих субодиниць [67]. Таким чином, міоїдні клітини є основним джерелом презентації AChR в тимусі. У пацієнтів з МГ міоїдні клітини виявляються у великій кількості всередині або навколо GC [68]. Оскільки міоїдні клітини негативні для II класу MHC, вони, імовірно, не здатні до самостійної презентації антигену, проте можливо, що APCs (такі як ДК), які часто розташовуються навколо міоїдних клітин, захоплюють AChR, що вивільняється при їх апоптозі, а потім перехресно представляють його лімфоцитам [69]. Міоїдні клітини тимуса у пацієнтів з МГ особливо чутливі до комплементу, оскільки вони експресують маркери ранніх регуляторів комплементу, такі як CD_{55}, CD_{46}, CR1 і CD_{59}. Також виявлено, що міоїдні клітини навколо GC є позитивними для компонентів комплементу C1q, C3b і C9, що передбачає можливе пошкодження системою комплементу і сприяє утворенню GC і диверсифікації автоантитіл [66].

Маркери запалення тимуса при міастенії гравіс. Транскриптомні дослідження тимусів пацієнтів з МГ продемонстрували наявність низки запальних маркерів. Хоча прямої гіперекспресії інтерферонів (IFNs) виявлено не було [40, 70], проте була виявлена активація генів, контрольованих IFN-I (IFN-α та IFN-β) та IFN-II (IFN-γ) [71, 37]. Також було продемонстровано позитивний ефект кортикостероїдів на IFN-I індукуючі гени (але не на IFN-II гени), що вказує на те, що кортикостероїди можуть впливати на сигнальну систему IFN-I і знижувати інтенсивність запалення тимуса [37].

IFN-I секретується кількома типами клітин в якості антивірусного механізму захисту. Вірусні інфекції часто супроводжуються таким станом як автоімунність. Деякі пацієнти з МГ пов'язують початок свого захворювання з вірусною інфекцією [72, 73]. Подальші дослідження виявили сліди вірусу Epstein-Barr у невеликої кількості пацієнтів з МГ, однак релевантність цих результатів залишається дискусійною [74, 75, 76]. Іншими ознаками вірусної інфекції в тимусі у пацієнтів з МГ є порушення активності натуральних кілерів [77] і підвищення регуляції Toll-подібних рецепторів (TLR), які розпізнають патоген-асоційовані молекули [78]. Вірусна інфекція може або викликати локальне запалення в тимусі, опосередковуючи таким чином автоантигенну сенсибілізацію, або активуючи В- і Т-лімфоцити за рахунок подібності між вірусними антигенами та автоантигенами (молекулярна мімікрія).

Також було виявлено, що IFN-II сильно індукує експресію субодиниці AChR в ЕКТ і міоїдних клітинах, особливо AChR-α. Цей ефект посилювався при одночасному впливі IFN-II та фактора некрозу пухлини-α (TNF-α). У IFN-II нокаутних мишей рівень AChR знижувався в тимусі, але не в м'язах, що вказує на те, що прозапальні цитокіни впливають на рівень експресії AChR в тимусі і, отже, можуть брати участь в початкових стадіях автосенсибілізації [71].

Патологічна роль хемокінів при міастенії гравіс. Повсюдна поширеність хемокінів вимагає точного і чітко узгодженого механізму роботи цієї системи. Оскільки хемокіни регулюють міграцію імунних клітин, порушення роботи хемокінової системи може мати серйозні наслідки, такі як розвиток різних автоімунних та онкологічних захворювань [79, 80].

Порушення експресії хемокінів та їхніх рецепторів було описано на тваринних моделях системного червоного вовчака, цукрового діабету 1-го типу і ревматоїдного артриту [81, 82, 83]. На мишачих і щурячих моделях розсіяного склерозу, рівень мРНК для різних хемокінів (CCL1, CCL2, CCL3, CCL4, CXCL10 і CXCL12) корелював зі ступенем тяжкості захворювання [84]. Відповідно до отриманих даних на тваринних моделях, клінічні дослідження пацієнтів з автоімунними захворюваннями, що супроводжуються хронічним запаленням з лімфоцитарною інфільтрацією, також продемонстрували дисрегуляцію хемокінів та їхніх рецепторів. Наприклад, в слинних залозах пацієнтів з синдромом Шегрена експресія ліганд хемокінів CXCL13 і CCL21 асоціюється з наявністю ектопічних лімфоїдних фолікулів [85]. Для ревматоїдного артриту і системного червоного вовчака було запропоновано вважати хемокіни CXCL9 (для ревматоїдного артриту) і CXCL10 (для системного червоного вовчака) маркерами активності захворювання, оскільки їхні рівні корелювали зі ступенем тяжкості захворювання [86, 87].

Дані транскриптомного аналізу, а також дані досліджень хемокінової системи екстрактів тимусів пацієнтів з МГ показали підвищену експресію хемокінів в тимусі, особливо у пацієнтів зі значною гіперплазією тимуса.

CXCL13 та CXCR5. Дослідження показали, що ліганд CXCL13 гіперекспресується в тимусі пацієнтів з МГ при всіх її підтипах, включаючи пацієнтів з серонегативною МГ і пацієнтів з AChR МГ, що мають різну ступінь вираженості гіперплазії тимуса [38]. Відповідальними за гіперпродукцію CXCL13 в тимусі вважаються ЕКТ. При лікуванні кортикостероїдами, які пригнічують функціональну активність ЕКТ, рівень хемокінів CXCL13 нормалізувався. Дослідження in vitro показали, що екстракти тимуса пацієнтів з МГ мали сильний хемоаттрактантний ефект на В-лімфоцити. Цей ефект знижувався при введенні анти-CXCL13 антитіл або екстрактів тимусу від пацієнтів, які отримували кортикостероїди. Ці дані свідчать про те, що надлишок CXCL13 в тимусі може бути причиною інфільтрації тимуса В-лімфоцитами і формування GC. Також, в сироватці крові пацієнтів з МГ було виявлено підвищений рівень CXCL13, який значно падав після лікування кортикостероїдами або тимектомії, і це корелювало з клінічним поліпшенням [88].

Також, в крові пацієнтів з МГ було виявлено підвищену кількість фолікулярних Т-хелперів, що експресують рецептор CXCR5 до хемокіну CXCL13 і це корелювало зі ступенем тяжкості захворювання. Після лікування кортикостероїдами або тимектомії, їхня кількість поступово знижувалася до нормальних значень. Тому, Saito і співавтори запропонували використовувати кількість $CXCR5^+$ CD_4^+ Т-лімфоцитів в сироватці крові пацієнтів з МГ в якості маркера для оцінки ступеня тяжкості захворювання [89].

CCL21/CCL19 та CCR7. Окрім його ролі в тимопоезі, хемокін CCL21 пов'язаний з утворенням GC. Тому, не дивно, що гіперпластичні тимуси пацієнтів з МГ характеризуються гіперекспресією CCL21 [40]. Berrih-Aknin і співавтори виявили, що CCL21 був розташований на ендотелії лімфатичних судин [46], а отже він може служити в якості хемоаттрактанта для Т- і В-лімфоцитів [40].

CCL21 виявляється також навколо екстралобулярних кровоносних судин – місцях скупчення ДК клітин, що експресують CD_{44}high. Було висловлено припущення, що CD_{44}^+ ДК мігрують в гіперпластичний тимус через судини за допомогою CCL21-залежного механізму. Вважається, що ці ДК беруть участь в праймінгу автореактивних Т-лімфоцитів, представляючи автоантигени, такі як AChR [60].

Поряд з CCL21, в гіперпластичному тимусі виявлялася підвищена експресія CCL19, однак, його функція остаточно не вивчена [46].

CXCL10 та CXCR3. Хемокін CXCL10 регулює активацію і міграцію активованих Т-лімфоцитів, еозинофілів, моноцитів і натуральних кілерів шляхом зв'язування з рецептором CXCR3 на їхній поверхні. Рівень CXCL10 часто підвищується при автоімунних захворюваннях, що призводить до рекрутування клітин в зону запалення [90]. У щурів моделі EAMG (Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis) в лімфатичних вузлах і м'язах виявлялася гіперекспресія CXCL10, CXCR3, а також інших цитокінів, які індукують продукцію CXCL10 [91]. Актуальність цих результатів була підтверджена аналогічними спостереженнями у пацієнтів з МГ, у яких також спостерігалося значне підвищення CXCL10 і CXCR3 в м'язах і тимусі. В крові пацієнтів з МГ, рецептор CXCR3 був підвищений на поверхні CD_4^+ Т-лімфоцитів, що передбачає можливість підвищеної рекрутизації цих клітин з периферії [92]. Щоб перевірити можливість використання CXCL10 як терапевтичної мішені, Feferman і співавтори використовували антагоністи CXCR3 і антитіла, які блокують специфічне зв'язування CXCL10 з CXCR3. Обидва методи лікування переконливо показали свою ефективність, зменшуючи AChR-специфічну імунну відповідь і полегшуючи клінічні прояви МГ [93].

CCL5 та CCR1/CCR3/CCR5. CCL5 є хемокіном, що впливає на Т-лімфоцити, еозинофіли і базофіли за допомогою зв'язування з рецепторами CCR1, CCR3 і CCR5 на поверхні цих клітин. Оскільки у пацієнтів з МГ в гіперпластичному тимусі зареєстровано підвищення рівня CCL5, можна припустити,

що він також залучений в патогенез цього захворювання. Багато дослідників виявили, що ЕКТ у пацієнтів з МГ експресують CCL5 і це вказує на те, що ЕКТ модулюють інтенсивність міграції периферичних Т-лімфоцитів. Експресія рецептора CCR1 була значно підвищена на CD_4 і CD_8 Т-лімфоцитах, а після проведеної кортикостероїдної терапії відзначено її зниження, що також вказує на важливу роль CCL5 / CCR1 в патогенезі МГ [92].

CCL2 та CCR2/CCR4. Хемокін CCL2 експресується в зонах пошкодження тканин і рекрутує моноцити, ДК, натуральні кілери і Т-лімфоцити [94]. CCL2, вочевидь, також бере участь в патогенезі МГ, оскільки була виявлена його гіперекспресія в лімфоїдних органах і м'язах щурів моделі EAMG [95, 96]. У вторинних лімфоїдних органах, CCL2 впливає на розвиток автореактивних Th17-лімфоцитів, що також може вказувати на залученість цього хемокіну до патогенезу МГ [95].

Тимектомія та її ефект при міастенії гравіс. У пацієнтів з лімфофолікулярною гіперплазією тимуса тимектомія може кардинально змінити курс захворювання, знизивши ступінь тяжкості МГ або забезпечуючи стійку ремісію у значної кількості пацієнтів [97]. Найкращі результати досягаються у пацієнтів з різко вираженою гіперплазією тимуса, якщо тимектомія виконана в найкоротші терміни після появи симптомів захворювання [98, 99]. Таким чином, рання тимектомія, вочевидь, швидко видаляє основне місце продукції антитіл проти AChR, а також призводить до швидкого зниження рівня цих антитіл в сироватці крові, що корелюють з «видаленням» В-лімфоцитів, які перебували в тимусі пацієнтів з МГ до тимектомії [100, 101].

Однак, зниження рівня антитіл проти AChR, яке спостерігається після тимектомії, може бути тимчасовим [102]. Це вказує на те, що довгоживучі плазматичні клітини, які були «навчені» в тимусі, мігрували на периферію і продовжують продукувати антитіла проти AChR.

Переваги тимектомії, в порівнянні з іншими видами терапії, активно обговорюються в останні роки на різних наукових майданчиках. В першому десятилітті XXI століття було заплановано масштабне рандомізоване клінічне випробування, яке має прояснити остаточну бенефіціарну роль тимектомії, як одного з основних методів лікування МГ [103]. Зарахування пацієнтів на випробування закінчилося наприкінці 2012 року, але його результати ще не опубліковані.

Заключення та перспективи подальших досліджень. Таким чином, МГ активно вивчається з 1970 року, особливо після виявлення антитіл проти AChR. Проведені численними вченими дослідження значно поліпшили наше розуміння етіології, патогенезу, морфології та принципів лікування МГ. Були встановлені і детально описані антигенні мішені, розроблена нова класифікація МГ, закладені основи для вивчення хемокінової системи, яка відіграє важливу роль в патогенезі МГ. Однак, досі не ясно, чому тимектомія відносно ефективна у пацієнтів з лімфофолікулярною гіперплазією тимуса і практично неефективна при його атрофії, або навіть при його нормальному стані. Досі не розроблені чіткі клініко-морфологічні критерії, що дозволяють передбачити подальший курс перебігу захворювання та ефективність тимектомії. Незважаючи на те, що МГ є досить рідкісним захворюванням, його інвалідизуючий ефект, який різко знижує якість і тривалість життя пацієнтів, змушує наукове співтовариство шукати різні шляхи вирішення проблем етіології, патогенезу, морфології та лікування МГ.

References

1. Mantegazza R, Cordiglieri C, Consonni A, Baggi F. Animal models of myasthenia gravis: utility and limitations. *IJGM*. 2016 Mar; 9: 53-64. DOI: 10.2147/IJGM.S88552
2. Bardakov SN, Zhyvolupov SA, Rashydov NA. Ymmunologycheskaya y klynycheskaya geterogennost myastenyy. *Vestnyk rossyyskoy voenno-medytsynskoy akademyy*. 2016; 1(53): 154–64. [Russian]
3. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol*. 2010 Dec; 10(1): 46. DOI: 10.1186/1471-2377-10-46
4. Lykhachev SA, Kulykova SL, Astapenko AV. Epydemyologyya myastenyy v Respublyke Belarus. *Zhurnal nevrologyy y psykhyatryy ym SS Korsakova*. 2014; 114(1): 54-7. [Russian]
5. Ramanujam R, Pirskanen R, Ramanujam S, Hammarström L. Utilizing Twins Concordance Rates to Infer the Predisposition to Myasthenia Gravis. *Twin Res Hum Genet*. 2011 Apr 1; 14(2): 129–36. DOI: 10.1375/twin.14.2.129
6. Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: A comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *Journal of Autoimmunity*. 2014 Aug; 52: 90–100. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.12.011
7. Giraud M, Vandiedonck C, Garchon H-J. Genetic Factors in Autoimmune Myasthenia Gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008 Jun; 1132(1): 180–92. DOI: 10.1196/annals.1405.027
8. Bubnova LN, Pavlova YE, Baranov VV, Zhulev NM. Znachenye ymmunogenetycheskoy predraspolozhennosty dlya kharaktera techenyya myastenyy gravys. *Medytsynskaya ymmunologyya*. 2009; 11(6): 549-56. [Russian]
9. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *The Lancet Neurology*. 2009 May; 8(5): 475–90. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70063-8

10. Avidan N, Le Panse R, Berrih-Aknin S, Miller A. Genetic basis of myasthenia gravis – A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. 2014 Aug; 52: 146–53. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.12.001
11. Gregersen PK, Kosoy R, Lee AT, Lamb J, Sussman J, McKee D, et al. Risk for myasthenia gravis maps to a 151 Pro→Ala change in TNIP1 and to human leukocyte antigen-B*08. *Ann Neurol*. 2012 Dec; 72(6): 927–35. DOI: 10.1002/ana.23691
12. Hystad ME, Myklebust JH, Bo TH, Sivertsen EA, Rian E, Forfang L, et al. Characterization of early stages of human B cell development by gene expression profiling. *J Immunol*. 2007; 179: 3662e71.
13. Shkolnyk VM, Kalbus AY, Baranenko AN, Pogorelov AV. Myastenyya: sovremennye podkhody k dyagnostyke y lechenyyu. *Ukrayinskyy nevrologichnyy zhurnal.* 2014; 2: 12–7. [Russian]
14. *Nevrologyya: natsyonalnoe rukovodstvo.* Ed by EY Guseva, AN Konovalova, VY Skvortsovoy, AB Gekht. M: GEOTAR -Media; 2010. 1040 s. [Russian]
15. Lang B, Willcox N. Autoantibodies in neuromuscular autoimmune disorders. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2006 Mar; 2(2): 293–307. DOI: 10.1586/1744666X.2.2.293
16. Le Panse R, Berrih-Aknin S. Autoimmune myasthenia gravis: autoantibody mechanisms and new developments on immune regulation. *Current Opinion in Neurology*. 2013 Oct; 26(5): 569–76. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328364d6cd
17. Tüzün E, Christadoss P. Complement associated pathogenic mechanisms in myasthenia gravis. *Autoimmunity Reviews*. 2013 Jul; 12(9): 904–11. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.03.003
18. Verschuuren JJGM, Huijbers MG, Plomp JJ, Niks EH, Molenaar PC, Martinez-Martinez P, et al. Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. *Autoimmunity Reviews*. 2013 Jul; 12(9): 918–23. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.03.001
19. Karachunski PI, Ostlie NS, Monfardini C, Conti-Fine BM. Absence of IFN-gamma or IL-12 has different effects on experimental myasthenia gravis in C57BL/6 mice. *J Immunol*. 2000; 164: 5236–44.
20. Romanova TV. Issledovanye antytel k atsetylkholynovym retseptoram u bolnykh myastenyey. *Byulleten VSNTs SO RAMN*. 2013; 2(90): 82–6. [Russian]
21. Romi F. Thymoma in Myasthenia Gravis: From Diagnosis to Treatment. *Autoimmune Diseases*. 2011; 2011: 1–5. DOI: 10.4061/2011/474512
22. DeChiara TM, Bowen DC, Valenzuela DM, Simmons MV, Poueymirou WT, Thomas S, et al. The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction formation in vivo. *Cell*. 1996; 85: 501–12.
23. Bartoccioni E, Scuderi F, Minicuci GM, Marino M, Ciaraffa F, Evoli A. Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity. *Neurology*. 2006; 67: 505–7.
24. Dedaev SY. Antytela k autoantygennym myshenyam pry myastenyy y ykh znachenye v klynycheskoy praktyke. *Nervno-myshechnye bolezny*. 2014; 2: 6–15. [Russian]
25. Evoli A, Bianchi M.R, Riso R, Minicuci G. M, Patocchi A.P, Servirei S, et al. Response to Therapy in MuSK MG. *Ann NY Acad Sci*. 2008; 1132: 76–83.
26. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-musk antibody myasthenia gravis: Clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve*. 2011 Jul; 44(1): 36–40. DOI: 10.1002/mus.22006
27. Argov Z. Current approach to seronegative myasthenia. *J Neurol*. 2011 Jan; 258(1): 14–8. DOI: 10.1007/s00415-010-5746-6
28. Musabekova TO, Usenova NSh. K voprosu o dyagnostyke seronegatyvnoy formy myastenyy. *Vestnyk KRSU*. 2015; 15(11): 113–5. [Russian]
29. Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis†. *Brain*. 2008 Jul; 131(7): 1940–52. DOI: 10.1093/brain/awn092
30. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2011 Feb; 69(2): 418–22. DOI: 10.1002/ana.22312
31. Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma N-C, Karakatsani A, Schalke B, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol*. 2012 Mar; 259(3): 427–35. DOI: 10.1007/s00415-011-6194-7
32. Mendelson DS. Imaging of the thymus. *Chest Surg Clin N Am*. 2001; 11: 269–93.
33. Nishino M, Ashiku SK, Kocher ON, Thurer RL, Boiselle PM, Hatabu H. The thymus: a comprehensive review. *Radiographics*. 2006; 26: 335–48.
34. Hohlfeld R, Wekerle H. Reflections on the "intrathymic pathogenesis" of myasthenia gravis. *Journal of Neuroimmunology*. 2008 Sep; 201–202: 21–7. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2008.05.020
35. Nikolic A, Djukic P, Basta I, Hajdukovic Lj, Stojanovic VR, Stevic Z, et al. The predictive value of the presence of different antibodies and thymus pathology to the clinical outcome in patients with generalized myasthenia gravis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2013 Apr; 115(4): 432–7. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.06.013
36. Berrih-Aknin S. Role of the thymus in autoimmune myasthenia gravis. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2016 Aug; 7(3): 226–37. DOI: 10.1111/cen3.12319
37. Le Panse R, Cizeron-Clairac G, Cuvelier M, Truffault F, Bismuth J, Nancy P et al. Regulatory and pathogenic mechanisms in human autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1132: 135–42.

38. Méraouna A, Cizeron-Clairac G, Le Panse R, Bismuth J, Truffault F, Talaksen C et al. The chemokine CXCL13 is a key molecule in autoimmune Myasthenia Gravis. *Blood*. 2006; 108: 432–40.
39. Sims GP, Shiono H, Willcox N, Stott DI. Somatic hypermutation and selection of B cells in thymic germinal centers responding to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. *J Immunol*. 2001; 167: 1935–44.
40. Le Panse R, Cizeron-Clairac G, Bismuth J, Berrih Aknin S. Microarrays reveal distinct gene signatures in the thymus of seropositive and seronegative Myasthenia Gravis patients and the role of CCL21 in thymic hyperplasia. *J Immunol*. 2006; 177: 7868–79.
41. Thangarajh M, Masterman T, Helgeland L, Rot U, Jonsson MV, Eide GE, et al. The thymus is a source of B-cell-survival factors-APRIL and BAFF-in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 2006; 178: 161–6.
42. Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, Guerriero M, Punzi C, Marsili F, et al. Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology*. 2005; 64: 536–8.
43. Weiss J-M, Cufi P, Le Panse R, Berrih-Aknin S. The thymus in autoimmune Myasthenia Gravis: Paradigm for a tertiary lymphoid organ. *Revue Neurologique.* 2013 Aug; 169(8–9): 640–9. DOI: 10.1016/j.neurol.2013.02.005
44. Weiss JM, Cufi P, Bismuth J, Eymard B, Fadel E, Berrih-Aknin S, et al. SDF-1/CXCL12 recruits B cells and antigen-presenting cells to the thymus of autoimmune myasthenia gravis patients. *Immunobiology*. 2013 Mar; 218(3): 373–81. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.05.006
45. Le Panse R, Bismuth J, Cizeron-Clairac G, Weiss JM, Cufi P, Dartevelle P, et al. Thymic remodeling associated with hyperplasia in myasthenia gravis. *Autoimmunity.* 2010 Aug; 43(5–6): 401–12. DOI: 10.3109/08916930903563491
46. Berrih-Aknin S, Ruhlmann N, Bismuth J, Cizeron-Clairac G, Zelman E, Shachar I et al. CCL21 overexpressed on lymphatic vessels drives thymic hyperplasia in myasthenia. *Ann Neurol*. 2009; 66: 521–31.
47. Andrian von UH, Mempel TR. Homing and cellular traffic in lymph nodes. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3: 867–78.
48. Miyasaka M, Tanaka T. Lymphocyte trafficking across high endothelial venules: dogmas and enigmas. *Nat Rev Immunol*. 2004; 4: 360–70.
49. Browning JL, Allaire N, Ngam-Ek A, Notidis E, Hunt J, Perrin S, et al. Lymphotoxin-beta receptor signaling is required for the homeostatic control of HEV differentiation and function. *Immunity*. 2005; 23: 539–50.
50. Hohlfeld R, Kalies I, Heinz F, Kalden JR, Wekerle H. Autoimmune rat T lymphocytes monospecific for acetylcholine receptors: purification and fine specificity. *J Immunol*. 1981; 126: 1355–9.
51. Sommer N, Willcox N, Harcourt GC, Newsom-Davis J. Myasthenic thymus and thymoma are selectively enriched in acetylcholine receptor-reactive T cells. *Ann Neurol*. 1990; 28: 312–9.
52. Melms A, Schalke BC, Kirchner T, Muller-Hermelink HK, Albert E, Wekerle H. Thymus in myasthenia gravis. Isolation of T-lymphocyte lines specific for the nicotinic acetylcholine receptor from thymuses of myasthenic patients. *J Clin Invest*. 1988; 81: 902-8.
53. Truffault F, Cohen-Kaminsky S, Khalil I, Levasseur P, Berrih-Aknin S. Altered intrathymic T-cell repertoire in human myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 1997; 41: 731–41.
54. Aissaoui A, Klingel-Schmitt I, Couderc J, Chateau D, Romagne F, Jambou F et al. Prevention of autoimmune attack by targeting specific T-cell receptors in a severe combined immunodeficiency mouse model of myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 1999; 46: 559–67.
55. Moulian N, Bidault J, Planche C, Berrih-Aknin S. Two signaling pathways can increase fas expression in human thymocytes. *Blood*. 1998; 92: 1297–307.
56. Xia Q, Liu WB, Chen ZG, Zhang Y, He XT, Huang RX. [Expression of regulatory T cells in thymus of myasthenia gravis patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2009; 89: 3031–4.
57. Balandina A, Lecart S, Dartevelle P, Saoudi A, Berrih-Aknin S. Functional defect of regulatory CD4(+)CD25+ T cells in the thymus of patients with autoimmune myasthenia gravis. *Blood*. 2005; 105: 735–41.
58. Myronenko TV, Kuzmyna LN. Sostoyanye ymmunnoy systemy u bolnykh myastenyey. *Ukrayinskyy visnyk psykhonevrologiyi*. 2009; 17(2): 113–6. [Russian]
59. Xia Q, Liu WB, Feng HY, Chen ZG, Zhang Y, He XT. Correlation between pathogenesis of myasthenia gravis and thymus mature dendritic cells. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2008; 88: 3349–51.
60. Nagane Y, Utsugisawa K, Obara D, Yamagata M, Tohgi H. Dendritic cells in hyperplastic thymuses from patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2003; 27: 582–9.
61. Thangarajh M, Masterman T, Helgeland L, Rot U, Jonsson MV, Eide GE, et al. The thymus is a source of B-cell-survival factors-APRIL and BAFF-in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 2006; 178: 161-6.
62. Cohen-Kaminsky S, Devergne O, Delattre RM, Klingel-Schmitt I, Emilie D, Galanaud P, et al. Interleukin-6 overproduction by cultured thymic epithelial cells from patients with myasthenia gravis is potentially involved in thymic hyperplasia. *Eur Cytokine Netw*. 1993; 4: 121–32.
63. Aime C, Cohen-Kaminsky S, Berrih-Aknin S. In vitro interleukin-1 (IL-1) production in thymic hyperplasia and thymoma from patients with myasthenia gravis. *J Clin Immunol*. 1991; 11: 268–78.
64. Bernasconi P, Passerini L, Annoni A, Ubiali F, Marcozzi C, Confalonieri P, et al. Expression of transforming growth factor-beta1 in thymus of myasthenia gravis patients: correlation with pathological abnormalities. *Ann N Y Acad Sci*. 2003; 998: 278–83.

65. Colombara M, Antonini V, Riviera AP, Mainiero F, Strippoli R, Merola M, et al. Constitutive activation of p38 and ERK1/2 MAPKs in epithelial cells of myasthenic thymus leads to IL-6 and RANTES overexpression: effects on survival and migration of peripheral T and B cells. *J Immunol*. 2005; 175: 7021-8.
66. Leite MI, Jones M, Strobel P, Marx A, Gold R, Niks E, et al. Myasthenia gravis thymus: complement vulnerability of epithelial and myoid cells, complement attack on them, and correlations with autoantibody status. *Am J Pathol*. 2007; 171: 893–905.
67. Mesnard-Rouiller L, Bismuth J, Wakkach A, Poea-Guyon S, Berrih-Aknin S. Thymic myoid cells express high levels of muscle genes. *J Neuroimmunol*. 2004; 148: 97–105.
68. Roxanis I, Micklem K, McConville J, Newsom-Davis J, Willcox N. Thymic myoid cells and germinal center formation in myasthenia gravis; possible roles in pathogenesis. *Journal of Neuroimmunology*. 2002; 125: 185–97.
69. Wakkach A, Poea S, Chastre E, Gespach C, Lecerf F, De La Porte S, et al. Establishment of a human thymic myoid cell line. Phenotypic and functional characteristics. *American Journal of Pathology*. 1999; 155: 1229–40.
70. Emilie D, Crevon MC, Cohen-Kaminsky S, Peuchmaur M, Devergne O, Berrih-Aknin S, et al. In situ production of interleukins in hyperplastic thymus from myasthenia gravis patients. *Hum Pathol*. 1991; 22: 461–8.
71. Poëa-Guyon S, Christadoss P, Le Panse R, Guyon T, De Baets M, Wakkach A, et al. Effects of cytokines on acetylcholine receptor expression: implications for myasthenia gravis. *J Immunol*. 2005; 174: 5941–9.
72. Verma A, Berger J. Myasthenia gravis associated with dual infection of HIV and HTLV-I. *Muscle Nerve*. 1995; 18: 1355-6.
73. Saha A, Batra P, Vilhekar KY, Chaturvedi P. Post-varicella myasthenia gravis. *Singapore Med J*. 2007; 48: 177–80.
74. Cavalcante P, Serafini B, Rosicarelli B, Maggi L, Barberis M, Antozzi C, et al. Epstein-barr virus persistence and reactivation in myasthenia gravis thymus. *Ann Neurol*. 2010; 67(6): 726-38. DOI: 10.1002/ana.21902
75. Meyer M, Höls A-K, Liersch B, Leistner R, Gellert K, Schalke B, et al. Lack of evidence for epstein-barr virus infection in myasthenia gravis thymus. *Ann Neurol*. 2011 Sep; 70(3): 515–8.
76. Kakalacheva K, Maurer MA, Tackenberg B, Münz C, Willcox N, Lünemann JD. Intrathymic epstein-barr virus infection is not a prominent feature of myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2011 Sep; 70(3): 508–14. DOI: 10.1002/ana.22488
77. Kott E, Hahn T, Huberman M, Levin S, Schattner A. Interferon system and natural killer cell activity in myasthenia gravis. *Q J Med*. 1990; 76: 951–60.
78. Bernasconi P, Barberis M, Baggi F, Passerini L, Cannone M, Arnoldi E, et al. Increased Toll-like receptor 4 expression in thymus of myasthenic patients with thymitis and thymic involution. *Am J Pathol*. 2005; 167: 129–39.
79. Dong VM, McDermott DH, Abdi R. Chemokines and diseases. *Eur J Dermatol.* 2003; 13: 224–30.
80. Kunkel SL, Godessart N. Chemokines in autoimmunity: from pathology to therapeutics. *Autoimmun Rev*. 2002; 1: 313–20.
81. Vielhauer V, Anders HJ, Schlondorff D. Chemokines and chemokine receptors as therapeutic targets in lupus nephritis. *Semin Nephrol*. 2007; 27: 81-97.
82. Atkinson MA, Wilson SB. Fatal attraction: chemokines and type 1 diabetes. *J Clin Invest*. 2002; 110: 1611–3.
83. Chen X, Oppenheim JJ, Howard OM. Chemokines and chemokine receptors as novel therapeutic targets in rheumatoid arthritis (RA): inhibitory effects of traditional Chinese medicinal components. *Cell Mol Immunol*. 2004; 1: 336-42.
84. Karpus WJ, Ransohoff RM. Chemokine regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis: temporal and spatial expression patterns govern disease pathogenesis. *J Immunol*. 1998; 161: 2667–71.
85. Barone F, Bombardieri M, Manzo A, Blades MC, Morgan PR, Challacombe SJ et al. Association of CXCL13 and CCL21 expression with the progressive organization of lymphoid-like structures in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 1773–84.
86. Kuan WP, Tam L-S, Wong C-K, Ko FWS, Li T, Zhu T, et al. CXCL 9 and CXCL 10 as Sensitive Markers of Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2010 Feb; 37(2): 257–64.
87. Bauer JW, Petri M, Batliwalla FM, Koeuth T, Wilson J, Slattery C, et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: a validation study. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 3098-107.
88. Shiao Y-M, Lee C-C, Hsu Y-H, Huang S-F, Lin C-Y, Li L-H, et al. Ectopic and high CXCL13 chemokine expression in myasthenia gravis with thymic lymphoid hyperplasia. *Journal of Neuroimmunology*. 2010 Apr; 221(1–2): 101–6. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2010.02.013
89. Saito R, Onodera H, Tago H, Suzuki Y, Shimizu M, Matsumura Y, et al. Altered expression of chemokine receptor CXCR5 on T cells of myasthenia gravis patients. *J Neuroimmunol*. 2005; 170: 172–8.
90. Lee EY, Lee Z-H, Song YW. CXCL10 and autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2009 Mar; 8(5): 379–83. DOI: 10.1016/j.autrev.2008.12.002
91. Feferman T, Maiti PK, Berrih-Aknin S, Bismuth J, Bidault J, Fuchs S, et al. Overexpression of IFN-induced protein 10 and its receptor CXCR3 in myasthenia gravis*. J Immunol*. 2005; 174: 5324–31.
92. Suzuki Y, Onodera H, Tago H, Saito R, Ohuchi M, Shimizu M, et al. Altered populations of natural killer cell and natural killer T cell subclasses in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 2005; 167: 186–9.
93. Feferman T, Aricha R, Mizrachi K, Geron E, Alon R, Souroujon MC, et al. Suppression of experimental autoimmune myasthenia gravis by inhibiting the signaling between IFN-gamma inducible protein 10 (IP-10) and its receptor CXCR3. *J Neuroimmunol*. 2009; 209: 87-95.

94. Huang DR, Wang J, Kivisakk P, Rollins BJ, Ransohoff RM. Absence of monocyte chemoattractant protein 1 in mice leads to decreased local macrophage recruitment and antigen-specific T helper cell type 1 immune response in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med*. 2001; 193: 713–26.
95. Bai Y, Liu R, Huang D, La Cava A, Tang Y, Iwakura Y, et al. CCL2 recruitment of IL-6-producing CD11b + monocytes to the draining lymph nodes during the initiation of Th17-dependent B cell-mediated autoimmunity. *Eur J Immunol*. 2008 Jul; 38(7): 1877–88. DOI: 10.1002/eji.200737973
96. Reyes-Reyna SM, Krolick KA. Chemokine production by rat myocytes exposed to interferongamma. *Clin Immunol*. 2000; 94: 105–13.
97. Spillane J, Hayward M, Hirsch NP, Taylor C, Kullmann DM, Howard RS. Thymectomy: role in the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol*. 2013 Jul; 260(7): 1798–801. DOI: 10.1007/s00415-013-6880-8
98. Budde JM, Morris CD, Gal AA, Mansour KA, Miller Jr JI. Predictors of outcome in thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg*. 2001; 72: 197–202.
99. Nieto IP, Robledo JP, Pajuelo MC, Montes JA, Giron JG, Alonso JG, et al. Prognostic factors for myasthenia gravis treated by thymectomy: review of 61 cases. *Ann Thorac Surg*. 1999; 67: 1568–71.
100. Okumura M, Ohta M, Takeuchi Y, Shiono H, Inoue M, Fukuhara K, et al. The immunologic role of thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: implication of thymus-associated B-lymphocyte subset in reduction of the anti-acetylcholine receptor antibody titer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 126: 1922–8.
101. Klymova EM, Drozdova LA, Nechytaylo PE, Lavynskaya EV, Kalashnykova YuV. Dyagnostycheskye kryteryy oslozhnennogo techenyya myastenyy u bolnykh posle tymektomyy. *Laboratorna diagnostyka*. 2013; 3(65): 14–9. [Russian]
102. Klymova UM, Boyko VV, Drozdova LA, Krasnoyaruzhskyy AG, Lavynskaya EV, Kalashnykova YuV, et al. Dyagnostycheskye y prognostycheskye markery myastenycheskykh y kholynergycheskykh kryzov y ykh profylaktyka pry razlychnykh fenotypakh myastenyy. *Kharkivska khirurgichna shkola*. 2015; 3(72): 6–12. [Russian]
103. Newsom-Davis J, Cutter G, Wolfe GI, Kaminski HJ, Jaretzki III A, Minisman G, et al. Status of the Thymectomy Trial for Nonthymomatous Myasthenia Gravis Patients Receiving Prednisone. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008 Jun; 1132(1): 344–7. DOI: 10.1196/annals.1405.014

УДК 616.438-091:616.8-009.17

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОМ СОСТОЯНИИ ТИМУСА ПРИ МИАСТЕНИИ ГРАВИС

Белозеров И. В., Проценко Е. С., Ремнёва Н. А., Кудревич А. Н., Якименко А. С.

Резюме. Обработана и представлена ко вниманию научного сообщества информация о последних научных данных мировой литературы касательно патогенеза и морфофункционального состояния тимуса пациентов с миастенией гравис. Миастения гравис активно изучается с 1970 года, особенно после выявления антител против AChR (аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам). Приобретенную аутоиммунную миастению гравис следует отличать от врожденной, которая имеет сходные клинические проявления не за счет иммунопатологической дисрегуляции, а за счет генетических мутаций. В данном исследовании термин «миастения гравис» относится исключительно к приобретенной аутоиммунной миастении гравис. Хотя врожденная миастения гравис вызывается мутациями в генах, кодирующих компоненты нервно-мышечного синапса, генетический вклад в приобретенную аутоиммунную миастению гравис менее очевиден. В литературе встречается несколько упоминаний о семьях с множественными случаями миастении гравис, однако, повышенный риск развития миастении гравис или других аутоиммунных заболеваний среди родственников пациентов с миастенией гравис поддерживает идею генетической предрасположенности, что способствует повышенной восприимчивости к миастении гравис. Проведенные многочисленными учеными исследования значительно улучшили наше понимание этиологии, патогенеза, морфологии и принципов лечения миастении гравис. Были установлены и подробно описаны антигенные мишени, разработана новая классификация миастении гравис, заложены основы для изучения хемокиновой системы, которая играет важную роль в патогенезе миастении гравис. Однако до сих пор не ясно, почему тимэктомия относительно эффективна у пациентов с лимфофолликулярной гиперплазией тимуса и практически неэффективна при его атрофии, или даже при его нормальном состоянии. До сих пор не разработаны четкие клинико-морфологические критерии, позволяющие предсказать дальнейший курс течения заболевания и эффективность тимэктомии. Несмотря на то, что миастении гравис является довольно редким заболеванием, его инвалидизирующий эффект, который резко снижает качество жизни пациентов, заставляет научное сообщество искать различные пути решения проблем этиологии, патогенеза, морфологии и лечения миастении гравис.

Ключевые слова: тимус, миастения гравис, аутоиммунное заболевание.

UDC 616.438-091:616.8-009.17

Current Ideas about the Pathogenesis and Morphofunctional State of the Thymus in Myasthenia Gravis

Belozerov I. V., Protsenko O. S., Remnyova N. A., Kudrevich O. M., Yakimenko A. S.

Abstract. The article presents the information on the latest scientific data regarding the pathogenesis and morphofunctional state of the thymus of patients with myasthenia gravis. Myasthenia gravis has been actively studied since 1970, especially after the detection of antibodies against AChR (autoantibodies to acetylcholine receptors).

Acquired autoimmune myasthenia gravis should be distinguished from congenital, which has similar clinical manifestations not due to immunopathological dysregulation, but due to genetic mutations. In this study, the term "myasthenia gravis" refers exclusively to acquired autoimmune myasthenia gravis. Although congenital myasthenia gravis is caused by mutations in genes encoding components of the neuromuscular synapse, the genetic contribution to acquired autoimmune myasthenia gravis is less obvious. Several references to families with multiple cases of myasthenia gravis are found in the literature, however, the increased risk of developing myasthenia gravis or other autoimmune diseases among relatives of patients with myasthenia gravis supports the idea of a genetic predisposition that promotes increased susceptibility to myasthenia gravis.

Changes in neuromuscular synapse in patients with myasthenia gravis include enlargement of the synaptic cleft, reduction of AChR and flattening of the postsynaptic membrane, the so-called violation of synaptic architecture. These changes develop at the expense of persistent autoimmune attacks on the postsynaptic membrane. Depending on the specific autoantibodies involved in the autoimmune attack, myasthenia gravis can be roughly divided into 3 categories: AChR myasthenia gravis, MuSK myasthenia gravis, and Seronegative myasthenia gravis.

Numerous studies have greatly improved our understanding of the etiology, pathogenesis, morphology, and principles of the treatment of myasthenia gravis. Antigenic targets were identified and described, a new classification of myasthenia gravis was developed, and the basics were laid for the study of the chemokine system, which plays an important role in the pathogenesis of myasthenia gravis. However, it is still not clear why thymectomy is relatively effective in patients with thymic lympho-follicular hyperplasia and virtually ineffective in its atrophy or even in its normal state. No clear clinical morphological criteria have been developed to predict the course of the disease and the effectiveness of thymectomy.

Conclusion. Despite the fact that myasthenia gravis is a very rare disease, its disabling effect, which dramatically reduces the quality and life expectancy of patients, forces the scientific community to look for different ways to address the etiology, pathogenesis, morphology and treatment of myasthenia gravis.

Keywords: thymus, myasthenia gravis, autoimmune disease.

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.

Стаття надійшла 28.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.032
УДК 504.75; 612.614.616.9

Гнатів П. С.[1], Нечай О. С.[2], Хоботна І. М.[2], Меленчук Л. М.[2], Маланчук О. М.[2]

СИМБІОЦЕНОЗНІ ФАКТОРИ ФОРМУВАННЯ ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ ЯК АНТРОПОЕКОСИСТЕМИ

[1]Львівський національний аграрний університет, Україна
[2]Інститут спадкової патології НАМН України, Львів, Україна

pshnativ@ukr.net

Проаналізовано й узагальнено розвиток екології людини. Дано авторське визначення науки, сформульовано її об'єкт і предмет. Системний підхід до розуміння людського організму передбачає бачення тіла, його симбіонтів (коменсалів, паразитів тощо), середовища життя та речовинно-енергетичного обміну як емерджентну єдність компонентів і функцій у гомеостазі. Здоров'я людини є функцією косорційної антропоекосистеми. Організм людини та усі співмешканці симбіоценозу здійснюють між собою складні екогенні взаємовідношення. Консорти різних концентрів і детермінант – людське тіло, забезпечують урівноважене функціонування організму людини. З ними пов'язаний синтез низки білків, ферментів, вітамінів, яких не може самостійно синтезувати організм людини. Виключно за присутності непаразитичних і паразитичних симбіонтів формується імунітет, утворюються імунокомпетентні клітини. Чинниками формування імунітету людини є усі метаболіти її консортів (виділення, продукти розкладу організмів тощо), адже їх сукупність формує біохімічний склад внутрішнього середовища конкретних органів і цілого організму-детермінанта. Такі зовнішні важелі впливу, як дієта або антибіотики, призводять до швидких змін складу і функцій мікробіоти, тим самим впливаючи на стан взаємовідношень організму-детермінанта та мікробоценозу. Раптова заміна звичних для людського організму свіжих (сирих) продуктів харчування на нові або екзотичні призводить до виникнення проблем через відповідну реакцію корисної мікрофлори шлунку й кишківника, яка живиться і функціонує як облігатні консорти. Відкритість симбіоценозу кишківника створює платформу для цілеспрямованої раціональної маніпуляції з фізіологією нашого організму: регулювання структури і функцій мікробіоти забезпечує маніпулятивний важіль для поліпшення здоров'я людини, лікування або профілактики патологій.

Функціональний стан антропоекосистеми, який можна постійно підтримувати екобезпечними суплементами природного походження, визначає рівень фізичного і психічного здоров'я детермінанта. Критичні кризові стани і патологічні наслідки порушень може в низці випадків вирішувати традиційна медицина, проте профілактика шлунково-кишкових, алергічних та імунологічних захворювань попереджує кризові стани та набагато ефективніша й дешевша.

Вивчення спричинених мікробним угрупованням консортів природних закономірностей і використання у практиці профілактики захворювань природних засобів регулювання структури внутрішнього микробіома, чисельності популяцій мікроорганізмів, їх функціональної активності значно збільшить ефективність керування імунними процесами і спростить процедури лікування патологій.

Ключові слова: антропоекосистема, консорція, симбіоценоз, мікробіом, адаптація, здоров'я.

Вступ. У попередніх працях на тему екології людини [1] ми описали умови й причини виокремлення самостійної сфери знань про екологію людського організму й «екосистемне здоров'я» (*ecosystem health*), як функцію антропоекосистеми. За офіційним визначенням ВООЗ, ***здоров'я*** – це стан повного фізичного, психічного і соціального благополуччя як на рівні індивіда, так і людської популяції [2].

На основі аналізу наукових джерел із використанням системного підходу ставимо собі за **мету** обґрунтувати розуміння чинників і способів регулювання симбіоценозу людини здоровим харчуванням для зміцнення імунітету.

Результати дослідження та їх обговорення. Для наближення вирішення проблеми нагадаємо, що всебічне дослідження питань здорового та ефективного щодо зміцнення імунітету харчування, людський організм методично слід розглядати, як цілісну відкриту систему [2, 3], або у конкретному прикладному випадку аналізувати, як саморегульовану антропоекосистему [1].

Системний підхід до розуміння людського організму

Система в широкому розумінні, це цілісна множина природно або штучно взаємопов'язаних

елементів, яка у взаємодії з навколишнім середовищем поводиться як особлива (емерджентна) єдність, є елементом у системі вищого порядку, а елементи системи своєю чергою є системами нижчого рівня [4]. Розуміння суті зовнішнього і внутрішнього середовища в системології важливе для комплексного дослідження й системного аналізу будови й функціонування природних і штучних об'єктів. Адже рівень розчленування систем на елементи, опис функцій, декомпозиція мети тощо неможливі без категоризації компонентів природи на середовищні й системні. Внутрішнє середовище системи – це сукупність об'єктів, явищ у її межах, які впливають на поведінку цієї системи. Якщо із зовнішнім середовищем все відносно зрозуміло, бо воно не входить в сукупність системотвірних елементів, то з внутрішнім середовищем складніше: воно належить системі просторово і формує її будову. В будь-якій системі внутрішнє середовище охоплює дві складові. Перша – це елементи, стосунки, зв'язки, що впливають на систему і на її компоненти, друга – внутрішнє середовище самих елементів, яке визначає вже їхню поведінку. Виразних границь між внутрішнім і зовнішнім середовищами системи і її підсистем, як правило, не буває. Середовище навколишнє – це зовнішнє середовище системи, або сукупність об'єктів і явищ, які є за межами системи, їй не належать ні структурно, ні функціонально, але впливають на неї. Система і середовище функціонально пов'язані і їх не можна зрозуміти у відриві одне від одного. Система починається там, де проходить стійке відмежування її структури від її довкілля.

В екології екосистемою вважають особливу множину природних і штучних компонентів, центральним з яких є жива підсистема (на рівнях організації від окремого організму до цілісної біоти Землі), з котрою ця екосистема у взаємовідношеннях із навколишнім середовищем проявляє себе як емерджентна єдність, є відносно стійким і самопідтримуваним структурно-функціональним елементом в екосистемі вищого рангу (до біогеосфери) та надсистемою для екосистем нижчого рангу (до консорції) [4]. Консорційна екосистема людини – антропоекосистема, це природно або цілеспрямовано асоційована сукупність живих організмів, у якій домінує людська особа (як у біотичному, так і в соціальному розумінні), а решта біонтів пов'язані з нею та між собою різними формами екофункцій, і в цій сукупності тривають речовинно-енергетичний та інформаційний обміни, спонтанно чи свідомо формується власне специфічне внутрішнє середовище, яким прагне раціонально керувати детермінант [1].

Отже головною компонентою антропоекосистеми є людська консорція. Наступною найважливішою її компонентою є навколишнє середовище. Його оцінюють за рівнем комфортності для населення, за ступенем забрудненості й деградації внаслідок техногенних впливів, за певними соціально-економічними показниками, що сукупно впливають на внутрішнє середовище організму людини [5]. На нашу думку, здоров'я з позиції гомотоксикології [1, 6], а фактично – з екології [4], трактують глибше й точніше. Зокрема, вчені стверджують [2, 3, 6, 7] що:

1) захворювання – це біологічно неминучий процес самозахисту організму від екзогенних і ендогенних стрес-факторів або намагання компенсації завданих ними ушкоджень, тобто спроба організму, як системи, привести себе в стан біологічної рівноваги;
2) симптоми захворювання – це видимі прояви захисних реакцій організму, спрямовані на нейтралізацію і виведення токсинів;
3) одужання – це звільнення організму від гомотоксинів (тиску несприятливих факторів – стрес-факторів) і, головне, усунення спричинених ними уражень;
4) здоров'я – це стан відносної "свободи" організму від стрес-факторів і відсутність спричинених ними відчутних функціональних або органічних уражень.

Практично усі екофактори внутрішнього довкілля біогеосфери чинять більший, чи менший вплив на людину біотичну і на людину соціальну [8]. Окрім того, людські соціуми спричинюють додаткові – соціальні впливи, які діють як на біотичні, так і на соціальні функції індивіда – його здоров'я загалом. Будь-який агент або фактор може чинити негативний вплив на організм людини чи порушувати його біотичний баланс. Г.-Г. Рекевег [6] і його наукова школа вважають, що чинники здоров'я людини слід ділити на:

1) фізичні – кліматичні, техногенні, механічні;
2) хімічні – концентрація токсичних речовин в повітрі приміщень і вулиць – озон, токсини покриттів і шпалер, засоби чищення, пил від килимів і паперу, цигарковий дим, фармацевтичні засоби, біотоксини;
3) біотичні – бактерії, віруси, грибкові організми, продукти харчування, суплементи, алергени, ендогенні продукти метаболізму, ендотоксини;
4) психічні чинники – перенапруження, недостатнє навантаження;
5) соціальні проблеми.

Консорційна екосистема людини

Історично так склалося, що у медичної паразитології набагато раніше і глибше, ніж у відносно молодій екології людини, розроблені питання біології й екології ***паразитів*** людського організму. Останніми роками розвивається екопаразитологія – наука про біологію розвитку, шляхи поширення паразитів у природі, ареали й умови їх існування. Хоч це дещо звужена сфера досліджень, все ж

вона базується на системному баченні людини (її організму), як ядра консортивної гетеротрофної екосистеми. Більша увага паразитам приділена через їх явну небезпеку для здоров'я людини. Паразитизм, як екоявище – форма співіснування тварин і рослин, дуже поширений у природі (бактерії, віруси, гриби, багато безхребетних, рослини, водорості). Особливо багато видів паразитів людського тіла є з-поміж типів найпростіших, плоских і круглих червів. Система "паразит-господар" є антагоністичною, вона дає користь лише одному з її учасників – паразитові.

Проте, ставлення до паразитизму еволюціонує, адже взаємовідношення в системі "паразит-господар" ґрунтуються на об'єктивних екологічних закономірностях. Зокрема, в природі паразити беруть участь у регуляції чисельності популяцій господарів – детермінантів, обмежуючи її ріст, стабілізують екосистеми, запобігають виснаженню її ресурсів, порушенню екобалансу і, зрештою, обмежують поширення самого паразита. Різні паразити можуть відігравати також і роль господарів для дрібніших паразитів – консортів наступного концентру. Явище "надпаразитизму", або "гіперпаразитизму" відоме у зовнішньому шарі сисунів, де найпростіші є консортами другого концентру. Воно є позитивним, оскільки найпростіші гальмують розвиток свого детермінанта – сисуна.

На відміну від інших організмів, зовнішнім середовищем для паразитів є внутрішнє середовище людини. Ним для паразита будуть як органи господаря, так і інші консорти, які його населяють. Це середовище першого або другого порядку. Середовище другого порядку діє на паразитів опосередковано, через тіло детермінанта.

Проте, у будь-якому організмі водночас із паразитами є й інші організми – симбіонти. Вся сукупність внутрішніх і зовнішніх консортів разом з організмом господаря утворює симбіоценоз. Компонентами симбіоценозу є віруси, рикетсії, спірохети, бактерії, гриби, найпростіші, гельмінти, членистоногі тощо. Вони пов'язані з організмом детермінантом консорції такими інтерспецифічними екофункціями, як пробіоз (паройкія – підселення; епіойкія – використання поверхні тіла, як місця поселення; синойкія – квартиранство; ентойкія – поселення в середині тіла господаря), а також взаємовигідними (симбіотичними) відношеннями: форезія (для поширення організмів); парабіоз (харчова залежність); метабіоз (повна взаємозалежність).

За даними Ірландського інституту Корка [9], в людському тілі міститься приблизно 500 видів бактерій. Завдяки їхньому невпинному розмноженню в організмі дорослої людини одночасно живе приблизно 100 трлн одноклітинних організмів [5, 10], що майже в десять разів більше, ніж клітин, з яких збудоване власне тіло людини. Зокрема, тільки в кишківнику міститься майже 2 кг бактерій.

Давня думка про те, що мікробіота кишківника у своїх функціях обмежена травним трактом детермінанта або нещодавно поширена на метаболізм та імунний статус, трансформувалася в усвідомлення того, що цей мікробоценоз має широкий вплив на різноманітні аспекти фізіології людини [11]. Симбіонт може надавати господарю метаболічні «послуги», що виходять за рамки людських фізіологічних можливостей [12]. У цьому відношенні симбіонти роблять наш організм надсистемою [9]. Структурно-функціональна сукупність тіла живої людини (детермінанта), симбіоценозу і створюваного його компонентами внутрішнього і зовнішнього середовища є консорційною екосистемою людини, що включає консорти першого, другого, імовірно і третього концентру.

Всередині симбіоценозу між окремими компонентами й організмом-детермінантом установлюються складні екогенні взаємовідношення. Консорти різних концентрів і детермінант – людський організм, які формують симбіоз, забезпечують урівноважене функціонування організму людини. З ними пов'язаний синтез низки білків, ферментів, вітамінів, яких не може самостійно синтезувати організм людини. Виключно за присутності непаразитичних і паразитичних симбіонтів формується імунітет, утворюються імунокомпетентні клітини. Чинниками формування імунітету людини є усі метаболіти її консортів (виділення, продукти розкладу організмів тощо), адже їх сукупність формує біохімічний склад внутрішнього середовища конкретних органів і цілого організму-детермінанта.

Розглянемо, як саме симбіоценоз людини, зокрема її мікробіота, впливає на фізіологію й імунітет детермінанта. У різних видів бактерій, що є в тілі людини, міститься у 150 разів більше генів, ніж власне у людському геномі [10, 13]. Мікробіомна композиція і функції відрізняються за місцями проживання, віком, статтю, расами та дієтами господаря [14]. Від початку просте угруповання поступово переростає у систему різноманітних взаємопов'язаних видів мікроорганізмів під час росту й розвитку детермінанта [15]. З часом асоціація «мікробом – детермінант» перетворюються у взаємовигідну систему. Симбіотичні бактерії метаболізують неперетравлювані сполуки, забезпечують не обхідними поживними речовинами, захищають детермінанта від колонізації патогенами і сприяють формуванню кишківникової підсистеми.

Мікробіота кишківника бере участь у метаболізації певних продуктів, які не можуть бути перетравлені шлунком і тонкою кишкою. Вона відграє

ключову роль у підтриманні енергетичного гомеостазу. Продукти, які є переважно дієтичними волокнами (такими як ксилоглюкани, які містяться в овочах і фруктах) можуть бути перетравлені лише конкретними видами *Bacteroides* [16]. Інші неперетравлювані волокна (такі як фруктоолігосахариди й олігосахариди) можуть бути використані лише *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* [17].

Дослідження показали вагому роль кишкової мікробіоти в ліпідному й білковому метаболізмі, у синтезі необхідних вітамінів (фолати, вітамін К, біотин, вітаміни групи В й інші) [18]. Нормальна мікробіота кишківника сприяє регуляції його моторики, протидіє запаленням, підтримує баланс глюкози й енергозабезпечення [19].

Бактерії-коменсали стимулюють нормальний розвиток слизової кишківника, що своєю чергою розвиває гуморальний та клітинний імунітет. Сигнали-метаболіти мікроорганізмів сприймаються кровотворними і некровотворними клітинами вродженої імунної системи, котрі формують фізіологічні відповіді організму [20].

Чинники формування біоценозу внутрішніх консортів і здоров'я

Консорційна екосистема людини, як біотичної істоти, онтогенетично зароджується та починає формуватися в утробі матері внутрішнім середовищем її організму. Коменсальні бактерії колонізують господаря-немовля відразу після народження. Як пише C. Zimmer [21], в перші 15 місяців життя симбіоценоз кишківника розвивається й урізноманітнюється. Мікроби поселяються в тіло немовлят в процесі харчування, зі шкіри матері та з інших джерел. Це просте на початку угруповання в процесі росту дітей поступово трансформується у надзвичайно різноманітні екосистеми з корисними взаємовідношеннями.

Для людини збалансований мікробіом шлунково-кишкового тракту – це практично субекосистема, яка формує не лише нормальний обмін енергопластичних речовин, а й імунітет і самопочуття усього організму.

Як ми вже зазначали, мікробіота містить набагато більше різноманітних генів, ніж у людський геном, які відповідають за синтез унікальних і специфічних ферментів та створення специфічних біохімічних шляхів. Симбіотичні бактерії метаболізують неперетравні сполуки, захищають від колонізації небезпечними патогенами і сприяють формуванню кишкової мікробної видової структури [15]. Дослідженнями доведена роль кишкової мікрофлори у ліпідному та білковому гомеостазі, у синтезі важливих вітамінів: фолати, вітамін К, біотин, рибофлавін, ціанокобаламін та інші вітаміни групи В. Нормальний мікробіом кишківника синтезує 50-100 ммоль/л коротколанцюгових жирних кислот (оцтова, пропіонова, масляна), які служать джерелом енергії для кишкового епітелію господаря [22]. Ці сполуки всмоктуються в товстому кишківнику і мають важливий вплив на регуляцію його моторики, чинники запалення, гомеостаз глюкози. Окрім того мікробіота забезпечує біогенний метаболізм і виведення ксенобіотиків, створює фізичний бар'єр, захищаючи господаря від чужорідних патогенів різного походження.

Як зовнішній чинник для нормального життя людини і тварин є кисень, діоксид вуглецю й температура атмосфери, так для мікробіоти *pH* внутрішньошлункового і внутрішньокишкового травних соків є визначальною умовою нормального чисельного співвідношення біфідобактерій, лактобактерій і патогенних мікробів (стафілококи, стрептококи, клостридії, грибки тощо). Тому, історично усталені традиції південно-європейських народів у побуті вживати вино (кисла реакція), а північно-європейських – пиво, мають тверду соціоекогенну підоснову. Для південних народів від давнини проблемою було захистити кишково-шлункових тракт від проникнення патогенів і для цього люди споживали кисле сухе вино, дезінфікували не кип'ячену воду, яка часто містила патогенні мікроорганізми. Натомість північні народи, живучи у мало заселеному мікробами середовищі, які харчувалися багатими на органічні кислоти овочами, фруктами тощо, віддавна мають проблему нейтралізації підвищеної кислотності шлунка, тому і традиційно роблять це лужним пивом.

На склад та стан мікробіоти кишківника глибокий вплив має широке застосування антибіотиків, імуносупресивних препаратів та інших нових технологій лікування. Вкрай важливим є спосіб життя людини-господаря, а саме харчування, шкідливі звички, гігієнічні переваги, циркадні ритми [23, 24, 25]. У свою чергу, дисбіоз кишкової флори впливає на продукцію імунних медіаторів і викликає як хронічне запалення, так і метаболічну дисфункцію. Ожиріння, цукровий діабет II типу, серцево-судинні та автоімунні захворювання стали глобальною проблемою епідемічного здоров'я і вважаються наслідками складної різноспрямованої взаємодії між генетикою людини-господаря, його харчуванням, чинниками навколишнього середовища та мікробіотою кишківника [26].

Дані досліджень останнього десятиліття свідчать про те, що дисбактеріоз кишківника може спричинити розвиток та прогресування захворювань печінки (жировий гепатоз, цироз), запальні захворювання кишківника, метаболічний синдром, атеросклероз, респіраторні, психічні або психологічні

хвороби, шлунково-кишкові раки, дисгормональні гінекологічні проблеми [5, 21, 27, 28, 29].

Нова конфігурація мікробіоти, що приносить нам теперішня їжа і сучасний спосіб життя, є несумісними з біотичною природою людини, а хворобливі наслідки нинішніх наших уподобань значною мірою сприяють багатьом актуальним захворюванням. Раптова заміна звичних для людського організму продуктів харчування на нові, екзотичні та синтетичні призводить до виникнення проблем через відповідну реакцію корисних видів мікрофлори шлунку й кишківника, які живляться і функціонують як облігатні консорти. Популяції мікроорганізмів живуть у середині нашого організму як ендосимбіонти. Важливо пам'ятати, що для внутрішньої мікрофлори шкідливими є різноманітні синтетичні барвники, стабілізатори і консерванти, котрі потрапляють у травну систему із сучасними фабричними продуктами харчування. Доведено, що регулярне вживання „збагачених" такими компонентами субстанцій, спричинює глибокі хронічні розлади й особливо небезпечне для дитячих несформованих організмів.

Небезпечним є порушення балансу співіснування мікроорганізмів, що живуть на тілі людини, на її шкірі. Спостереження показали [1, 2, 4], що сучасні засоби гігієни (креми, дезодоранти, парфуми), які містять синтетичні консерванти й стабілізатори (парабени), за їх систематичного використання спричинюють розбалансування біоценозів нашкірної мікробіоти.

Доведено, що зміна харчування акліматизованих переселенців має вплив на їхню генетичну структуру. Негативні тенденції спостерігаються від швидких змін традиційної дієти. У ескімосів Західної півкулі значно зросла частота певних форм діабету з тяжким клінічним перебігом від змін статусу живлення, спричиненого збільшеним вживання нетрадиційних харчових продуктів з підвищеним вмістом глюкози та інших легкозасвоюваних цукрів. Це спричинило до прояву патологічних генів, які відповідали за розвиток цукрового діабету, але були в прихованому стані.

Нез'ясованим до кінця залишається вплив на ендосимбіонти продуктів, що отримані з генномодифікованих організмів шляхом генноінженерійних маніпуляцій неприродними комбінаціями ланок ДНК різних, генетично „віддалених" організмів. Проте є підозри імовірності спонтанної неприродної рекомбінації таких генетичних химер у процесі метаболізму синтетичних ДНК, або продуктів їхньої „діяльності", й подальше просування таких біологічних „помилок" по метаболічних, чи генетичних ланках функціонування мікроорганізмів або й власне людини. А це вже загрожує нам на генетичному рівні.

На скільки успішно людина справляється з керуванням своїми консортами, настільки здоровим, матеріально й духовно багатим та естетично привабливим є її спосіб життя. Тому, відкритість симбіоценозу кишківника створює можливість керованого регулювання фізіології нашого організму завдяки корекції структури і функцій мікробіоти, чим надає дієві способи поліпшення здоров'я людини, лікування або профілактики патологій [30].

Заключення. Консорційна екосистема людини – антропоекосистема, це сукупність живих організмів разом з тілом людини, у якій домінує людська особа і намагається як свідомо, так і не свідомо керувати функціями решти симбіонтів, пов'язаних з нею та між собою різними формами зв'язків, що спричинюють речовинно-енергетичний та інформаційний обміни і врешті решт формують специфічне внутрішнє середовище цієї антропоекосистеми. Функціональний стан антропоекосистеми, який можна постійно підтримувати здоровим харчуванням та екобезпечними суплементами природного походження, визначає рівень фізичного і психічного здоров'я детермінанта. Критичні кризові стани і патологічні наслідки порушень може у низці випадків вирішувати традиційна медицина, проте профілактика шлунково-кишкових, алергічних та імунологічних захворювань попереджує кризові стани та набагато ефективніша й дешевша.

Вивчення спричинених мікробним угрупованням консортів природних закономірностей і використання у практиці профілактики захворювань природних засобів регулювання структури внутрішнього мікробіома, чисельності популяцій мікроорганізмів, їх функціональної активності значно збільшить ефективність керування імунними процесами і здешевить процедури лікування захворювань.

Перспективи подальших досліджень антропоекосистеми актуальні з тих міркувань, що традиційна медицина використовує головно фармацевтичні (дуже «грубі») способи і засоби контролю за структурою та функціями людської консорції, часто ігноруючи індивідуальний підхід. Вагомий внесок у збільшення частки нездорових людей спричинений не дослідженими взаємовідношеннями людського організму і популяцій облігатних і факультативних консортів, нез'ясованими речовинно-енергетичними та інформаційними чинниками співіснування величезної кількості організмів із організмом-господарем.

References

1. Hnativ PS, Nechai OS, Khirivskyi PR et al. Stanovlennia i suchasna kontseptsiia ekologii liudyny [Condition and current concept of human ecology]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2018; 1(142): 11–5. [Ukrainian].

2. Charron SF. *Ecohealth research in practice: Innovative Applications of an Ecosystem Approach to Health*. Springer: IDRC; 2012.
3. Costello EK, Stagaman K, Dethlefsen L, Bohannan BJ, Relman DA. The Application of Ecological Theory Toward an Understanding of the Human Microbiome. *Science.* 2012 Jun 8; 336(6086): 1255-62. doi: 10.1126/science.1224203.
4. Hnativ PS, Snintynskyy VV. *Ekosystemy i systemnyy analiz* [Book: Ecosystems and System Analysis]. Lviv: Kolir PRO; 2017. 416 s. [Ukrainian].
5. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006: 444(7122): 1022-3.
6. Rekeveh H-H. *Homeopatycheskaia antyhomotoksykolohyia. Systematyzy-rovannoe praktycheskoe lekarstvovedenye.* [Homeopathic antihomotoxicology. Systematic Practical Pharmacology]. M; 2000. [Russian].
7. Borden R. A brief history of SHE: Reflections on the founding and first twenty five years of the Society for Human Ecology. *Human Ecology Review*. 2008; 15(1): 95–108.
8. Nechai OS, Hnativ PS, Khobotna IM. *Transformatsiia dovkillia i reproduktsiine zdorovia liudyny.* [Transformation of the Environment and the Reproductive Human Health]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*. 2018; 3(2): 250–6. [Ukrainian]. doi.org/10.26693/jmbs03.02.250.
9. Sleator RD. The human superorganism – of microbes and men. 2009. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836146
10. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A Human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010; 464(7285): 59–65.
11. Sommer F, Backhed F. The gut microbiota-masters of host development and physiology. *Nat Rev.* 2013; 11: 227–38.
12. Cani PD, Everard AT. Duparc Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Curr Opin Pharmacol*. 2013; 13(6): 935-40.
13. Ursell LK, Haiser HJ, Van Treuren W, Garg N, Reddivari L, Vanamala J, et al. The intestinal metabolome: an intersection between microbiota and host. Gastroenterology. 2014; 146(6): 1470-6.
14. Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology*. 2014; 146(6): 1449-58.
15. Rogier EW, Frantz AL, Bruno ME, Wedlund L, Cohen DA, Stromberg AJ, et al. Lessons from mother: long-term impact of antibodies in breast milk on the gut microbiota and intestinal immune system of breastfed offspring. *Gut Microbes*. 2014; 5(5): 663-8.
16. Larsbrink J, Rogers TE, Hemsworth GR, McKee LS, Tauzin AS, Spadiut O, et al. A discrete genetic locus confers xyloglucan metabolism in select human gut Bacteroidetes. *Nature.* 2014; 506(7489): 498-502.
17. Goh YJ, Klaenhammer TR. Genetic mechanisms of prebiotic oligosaccharide metabolism in probiotic microbes. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2015; 6: 137–56.
18. Morowitz MJ, Carlisle EM, Alverdy JC. Contributions of intestinal bacteria to nutrition and metabolism in the critically ill. *Surg Clin North Am*. 2011; 91(4): 771-85.
19. Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 9(10): 577-89.
20. Thaiss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature.* 2016; 535(7610): 65-74.
21. Zimmer C. The wired atlas of the human ecosystem. 2011. Available from: https://www.wired.com/2011/09/mf_microbiome/
22. Duncan SH, Louis P, Thomson JM, Flint HJ. The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2009; 11(8): 2112-22.
23. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 505: 559–63.
24. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 108(Suppl 1): 4554–61.
25. Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J*. 2011; 5: 220–30.
26. Franks PW, McCarthy MI. Exposing the exposures responsible for type 2 diabetes and obesity. *Science.* 2016; 354 (6308): 69-73.
27. Culligan EP, Hill C, Sleator RD. Probiotics and gastrointestinal disease: successes, problems and future prospects. *Gut Pathog.* 2009 Nov 23; 1(1): 19. doi: 10.1186/1757-4749-1-19.
28. Wang B, Jiang X, Cao MJ, Ge J, Bao Q, Tang L, et al. Altered fecal microbiota correlates with liver biochemistry in nonobese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*. 2016; 6: 32002.
29. Sorokina A. Vliyanie kishechnoy mikroflory na metabolizm estrogenov i razvitie disgormonalnykh ginekologicheskikh zabolevaniy [The effect of intestinal microflora on estrogen metabolism and the development of dishormonal gynecological diseases]. *Vrach.* 2019; 30(1): 9–15. doi.org/10.29296/25877305-2019-01-02.
30. Sonnenburg JL, Fischbach MA. Community health care: therapeutic opportunities in the human microbiome. *Sci Transl Med*. 2011; 3(78): 12.

УДК 504.75; 612.614.616.9

СИМБИОЦЕНОЗНЫЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА КАК АНТРОПОЭКОСИСТЕМЫ

Гнатив П. С., Нечай А. С., Хоботна И. М., Меленчук Л. М., Маланчук А. Н.

Резюме. Проанализировано и обобщено развитие экологии человека. Дано авторское определение науки, сформулированы ее объект и предмет. Системный подход к пониманию человеческого организма предполагает видение тела, его симбионтов (комменсалов, паразитов и т.д.), среды жизни, обмена веществ и энергии как эмерджентного единства компонентов и функций в гомеостазе. Здоровье человека является функцией косорционной антропоэкосистемы. Организм человека и все сожители симбиоценоза осуществляют между собой сложные экогенные взаимоотношения. Консорты различных концентров и детерминант – человеческое тело, обеспечивают уравновешенное функционирование организма человека. С ними связано образование ряда белков, ферментов, витаминов, которые не может самостоятельно синтезировать организм человека.

Только в присутствии непаразитических и паразитических симбионтов формируется иммунитет, образуются иммунокомпетентные клетки. Факторами формирования иммунитета человека являются все метаболиты ее консортов (выделение, продукты разложения организмов и т.д.), ведь их совокупность формирует биохимический состав внутренней среды конкретных органов и целого организма-детерминанта. Такие внешние рычаги влияния, как диета или лекарства, приводят к быстрым изменениям состава и функций микробиоты, тем самым влияя на состояние взаимоотношений организма-детерминанта и микробиоценоза. Внезапная замена привычных для человеческого организма свежих (сырых) продуктов питания на новые или экзотические приводит к возникновению проблем из-за соответствующей реакции полезной микрофлоры желудка и кишечника, которая питается и работает как облигатные консорты. Открытость симбиоценоза кишечника создает платформу для целенаправленного рационального воздействия на физиологию нашего организма: регулирование структуры и функций микробиоты обеспечивает манипулятивный рычаг для улучшения здоровья человека, лечения или профилактики патологий.

Функциональное состояние антропоэкосистемы, которое можно постоянно поддерживать экобезопасными суплементами природного происхождения, определяет уровень физического и психического здоровья детерминанта. Критические кризисные состояния и их патологические последствия может в ряде случаев решать традиционная медицина, однако профилактика желудочно-кишечных, аллергических и иммунологических заболеваний предупреждает кризисные состояния намного эффективнее и дешевле.

Изучение вызванных микробными сообществами консорт природных закономерностей и использование в профилактике заболеваний природных средств регулирования структуры внутреннего микробиома, численности популяций микроорганизмов, их функциональной активности усилит положительное влияние на иммунные процессы и повысит эффективность лечения многих патологий.

Ключевые слова: антропоэкосистема, консорция, симбиоценоз, микробиом, адаптация, здоровье.

UDC 504.75; 612.614.616.9

Human Organism as Anthropoecosystem and the Symbiocenosis Factors in the Formation of Health

Hnativ P. S., Nechay O. S., Khobotna I. M., Melenchuk L. M., Malanchuk A. N.

Abstract. The development of human ecology is analyzed and generalized. Author's definition of science is given, its object and subject are formulated. The system approach to the understanding of the human body involves the vision of the body, its symbionts (commensal, parasites, etc.), the living environment and substance-energy metabolism as an evident unity of components and functions in homeostasis.

Human health is a function of a cortical anthropoecosystem. The human body and all the symbiocenosis mates have complex ecogenic interdependencies. Consortium of different concentrates and determinants comprising the human body, provide a balanced functioning of the human body. It involves the synthesis of a number of proteins, enzymes, and vitamins that cannot be synthesized by the human body independently. Only in the presence of para-parasitic and parasitic symbionts immunity forms, immunocompetent cells are formed. The factors of the formation of human immunity are all metabolites of its consortia (selection, products of the decomposition of organisms, etc.), because their aggregate forms the biochemical composition of the internal environment of specific organs and the whole organism-determinant. Such external levers of influence, as diet or antibiotics, lead to rapid changes in the composition and functions of microbiota. By doing so, they affect the state of the relationship between the organism-determinant and the microbiocenosis.

The sudden replacement of fresh (raw) foods that are common to the human body to new or exotic ones leads to problems due to the appropriate reaction of the beneficial microflora of the stomach and intestines, which feeds and functions as bonded consortia. Openness of the intestinal symbiocenosis creates a platform for purposeful rational manipulation with the physiology of our organism: the regulation of the structure and functions of microbiota provides a manipulative lever to improve human health, treatment or prevention of pathologies.

The functional state of anthropoecosystem, which can be constantly supported by eco-safe supplements of natural origin, determines the level of physical and mental health determinants. Critical crisis conditions and pathological consequences of violations can in a number of cases be solved by traditional medicine, but prevention of gastrointestinal, allergic and immunological diseases prevents crisis conditions and simplifies treatment procedures.

The study of microbial groupings of consortia of natural patterns and the use in the practice of disease prevention of natural means of regulating the structure of the internal microbial, the number of microorganism populations, their functional activity will greatly increase the effectiveness of management of immune processes and reduce the cost of treatment of pathologies.

Keywords: anthropoecosystem, consortium, symbiocenosis, microbiome, adaptation, health.

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.

Стаття надійшла 01.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.040
УДК 616.89-008.454-053.9

Гринь К. В.

ДЕПРЕСІЇ ПІЗНЬОГО ВІКУ: ПОШИРЕНІСТЬ ТА КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

Українська медична стоматологічна академія, Полтава, Україна

ekaterina.grin83@gmail.com

Населення світу швидко старіє. Найпоширенішими нейропсихіатричними розладами серед людей похилого віку є деменція і депресія. Середня тривалість життя хворих з психічними розладами менше, ніж у здорових людей. Близько 25% смертності від заподіяння собі шкоди припадає на частку людей у віці 60 років або старше. Депресія – другий за поширеністю (після серцево-судинних захворювань) чинник, що призводить до непрацездатності або втрати здоров'я.

Близько 10% населення страждає на депресивні розлади, на які припадає 30% глобального тягаря несмертельних захворювань. На літніх людей, окрім звичайних факторів стресу, що виникають в житті всіх людей, можуть також впливати більш характерні для старості чинники, такі як значне і неухильне погіршення когнітивних здібностей і зниження функціональних можливостей. У житті людей похилого віку значно частіше відбуваються такі події, як втрата близьких, зниження соціально-економічного статусу після виходу на пенсію, що призводить до соціальної ізоляції, самотності або психологічних розладів.

В умовах первинної допомоги депресія недостатньо діагностується. Симптоми депресії часто збігаються з іншими проблемами літнього віку, пояснюються характерологічними особливостями, соматичними і неврологічними захворюваннями. Хоча саме прояви депресії значною мірою обумовлюють погане самопочуття, більш часті факти звернення до лікаря, виклики швидкої допомоги та навіть госпіталізації. Чіткої і однозначної класифікації депресивних розладів похилого віку не існує. Провідні науковці та клініцисти пропонують розглядати старечі депресії, як «органічні депресивні розлади».

Аналіз етіопатогенетичних чинників, проблем систематизації та клініко-психопатологічних проявів депресивних розладів у осіб літнього віку дозволив визначити, що процес старіння часто ускладнюється виникненням психічної патології, найчастіше депресивними розладами. Це призводить до непрацездатності, значного зниження якості життя, або навіть суїцідальних спроб. Стигма, пов'язана з психічними хворобами, обумовлює небажання людей звертатися за допомогою, що в свою чергу призводить до формування затяжного перебігу та поглиблення депресивних розладів.

Необхідним є формування індивідуального підходу в медицині до пацієнтів сенільного віку, фокусування уваги на скаргах соматичного та психічного характеру, своєчасне спрямування лікарями загальної практики до спеціалістів-психіатрів.

Ключові слова: депресивні розлади, похилий вік, клініко-психопатологічні особливості.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією «Фармакологічне дослідження біологічно активних речовин та лікарських засобів для корекції порушень гомеостазу різної етіології», № державної реєстрації 0117U004681.

Епідеміологічні показники депресій пізнього віку. За чисельними статистичними дослідженнями встановлено, що населення світу швидко старіє. За період з 2015 по 2050 рік частка літніх людей в світі, за оцінками науковців, подвоїться приблизно з 12% до 22%. В абсолютних числах очікується збільшення числа людей старше 60 років з 900 мільйонів до 2 мільярдів осіб [1, 2].

Понад 20% дорослих у віці 60 років і старше страждають на психічну або неврологічну патологію. Найпоширенішими нейропсихіатричними розладами в цій віковій групі є деменція і депресія, на яку страждають, відповідно, близько 5% і 7% населення похилого віку світу. Середня тривалість життя хворих з психічними розладами в середньому на 13 років менше, ніж у здорових людей. Близько 25% смертності від заподіяння собі шкоди припадає на частку людей у віці 60 років або старше [3–5].

Депресія – другий за поширеністю (після серцево-судинних захворювань) чинник, що призводить до непрацездатності або втрати здоров'я. За період з 1990 по 2013 роки число людей, які страждають на депресію і (або) тривожні розлади, зросла майже на 50% – з 416 млн до 615 млн осіб. Близько 10% населення страждає на депресивні

розлади, на які припадає 30% глобального тягаря несмертельних захворювань [6, 7] За даними на 2015 рік, поширеність цієї групи психічних розладів в різних країнах склала від 3,8 до 6,3% від загальної чисельності населення. За даними ВООЗ, в Європейському регіоні число людей з депресивними розладами становить 40 млн. Саме депресія стала головною причиною 128 тисяч випадків самогубств на рік [3].

Медичні працівники та особисто літні люди не приділяють належної уваги проблемам психічного здоров'я, а стигма, пов'язана з психічними хворобами, обумовлює небажання людей звертатися за допомогою.

Етіологічні фактори виникнення депресивних розладів серед людей літнього віку. У будь-який момент життя людини його психічному здоров'ю можуть загрожувати найрізноманітніші чинники ризику. На літніх людей, окрім звичайних факторів стресу, що виникають в житті всіх людей, можуть також впливати більш характерні для старості чинники, такі як значне і неухильне погіршення когнітивних здібностей і зниження функціональних можливостей. Літні люди можуть стикатися з обмеженою мобільністю, відчувати хронічний біль або інші проблеми зі здоров'ям, в силу яких їм потрібна стороння допомога і догляд. У житті людей похилого віку значно частіше відбуваються такі події, як втрата близьких, зниження соціально-економічного статусу після виходу на пенсію тощо. Всі ці фактори призводять до соціальної ізоляції, самотності або психологічних розладів [8].

Психічне здоров'я впливає на соматичний стан і навпаки. Наприклад, у людей похилого віку з кардіологічними захворюваннями вище показники депресії, в порівнянні з тими, у кого міцне здоров'я. І навпаки, якщо не лікувати депресію у літньої людини з захворюванням серця, то це може негативно впливати на його перебіг та прогноз [9, 10].

В умовах первинної допомоги депресія недостатньо діагностується. Симптоми депресії часто збігаються з іншими проблемами літнього віку, пояснюються характерологічними особливостями, соматичними і неврологічними захворюваннями. Хоча саме прояви депресії значною мірою обумовлюють погане самопочуття, більш часті факти звернення до лікаря, виклики швидкої допомоги та навіть госпіталізації.

Систематика депресії у осіб похилого віку. Чіткої і однозначної класифікації депресивних розладів похилого віку не існує. Штернберг Е. Я. і Рохліна М. Л. визначили такі форми депресії похилого віку: 1) відносно «прості», переважно загальмовані депресії ендогенного типу; 2) відносно «прості» тривожні депресії (без вираженого маячення); 3) тривожно-маячні складні «великі депресивні синдроми»; 4) іпохондричні, тривожно-іпохондричні депресії з переважанням соматичної симптоматики; 5) органічно забарвлені (плаксиві, в'ялоапатичні) депресії; 6) сенільно-подібні депресії (дифузно-параноїдні, тужливі); 7) інші депресивні синдроми [11].

Подкоритов В. С. та Чайка Ю. Ю. [12] пропонують розцінювати старечі депресії перш за все, як «органічні депресивні розлади». За клінічною формою та етіологією вони виділяють такі типи органічних депресій: 1) сенільна (дементна); 2) атеросклеротична; 3) післятравматична; 4) епілептична. Також до органічних відносять депресії, що розвиваються в зв'язку з гострими інтоксикаціями і захворюваннями внутрішніх органів, хоча їх правильніше визначати як симптоматичні депресії.

У широкому розумінні, під органічними депресіями розуміють велику і неоднорідну групу депресивних розладів, що розвиваються внаслідок морфологічних змін головного мозку, викликаних різноманітними патогенними факторами: травмами, хронічними інтоксикаціями, судинними, дегенеративними процесами, нейроінфекціями, епілепсією.

Клінічна симптоматика пізніх депресій не завжди збігається з загальноприйнятими клінічними проявами. Порівняно з більш молодими депресивними пацієнтами, літні люди рідше перебувають в пригніченому стані, для них більш характерна апатичність, емоційна сплощеність. У хворих похилого віку частіше відзначаються роздратованість і страх, ніж туга та смуток. Також частими проявами є втрата гедонізму, інтересу до звичних для них занять, відсутність мотивації, соціальна відчуженість і зниження повсякденної активності [13, 14].

Основними характеристиками органічних депресій є: переважання тужливо-дратівливого або тужливо-апатичного афекту з іпохондричними і астенічними скаргами; наявність дереалізації, психосенсорної (порушення схеми тіла) симптоматики і вегетативних розладів; наявність так званої психоорганічної симптоматики: виснаження уваги, погіршення когнітивних здібностей, зниження пам'яті, емоційна лабільність, експлозивність; наявність симптоматики відповідної неврологічної або соматичної патології; наявність причинно-наслідкового зв'язку між депресивним синдромом і основним захворюванням (часовий розрив між ними не повинен перевищувати декількох місяців); перебіг органічної депресії відповідає динаміці основного захворювання: при поліпшенні неврологічного або соматичного стану депресивна симптоматика редукується [12].

Власне органічні депресії зазвичай характеризуються монотонним, одноманітним тужливо-

дратівливим афектом і, одночасно, емоційною лабільністю. У таких хворих часто невмотивовано або з найменшого незначного приводу розвиваються дисфоричні реакції. Поступово в структурі депресивного афекту на перший план висуваються явища апатії і аспонтанності. Такі хворі скаржаться не тільки на знижений настрій, але і на часті головні болі, запаморочення, періоди загальмованості, загальну слабкість. При проведенні неврологічного та обстеження виявляється відповідна церебральна симптоматика. Описаний варіант органічної депресії є прогредієнтним і «типовим». Він відповідає поточному травматичному, судинному, дегенеративному або епілептичному процесу. Такі депресивні розлади можуть виникати через багато років після перенесеного органічного ураження нервової системи, провокуватися різними сомато- або психогенними факторами [15]. Загалом, динаміка органічних депресій відрізняється затяжним або хронічним характером. Однак, і у таких хворих можуть спостерігатися чіткі депресивні фази, які складно відрізними від відповідних проявів класичної ендогенної депресії.

Соматогенні депресії розвиваються внаслідок соматичних, ендокринних захворювань, токсичних, в тому числі і медикаментозних, впливів. Маніфестація і редукція депресивної симптоматики в цих випадках тісно пов'язані з перебігом основного захворювання. В їх клінічній картині превалюють неврозоподібні і субпсихотичні стани астено-депресивної, тужливої, тривожної і апатичної структури. Однак можливі і розгорнуті власне депресивні синдроми. Найбільш часто такі депресивні розлади спостерігаються при серцево-судинних, онкологічних захворюваннях, бронхіальній астмі, виразковій хворобі, гепатиті, цирозі печінки, цукровому діабеті, постінфекційних станах, уремії, гіпоксичних синдромах, гіповітамінозах, гіпотиреоїдизмі, гіпокаліємії, гіпонатріємії, гіперкальціємії [16-18].

Судинні депресії формуються при гіпертонічній хворобі, дисциркуляторній енцефалопатії, в постінсультному періоді, після гострих динамічних церебрально-судинних порушень. По клінічній структурі судинні депресії відрізняються стертою тужливою симптоматикою з емоційною лабільністю, плаксивістю, тривожністю, астенією, схильністю до дисфорії, істероїдних реакцій і вираженою іпохондрією з великою кількістю соматичних скарг. Для хворих судинними депресіями характерні скарги на головні болі, запаморочення, хиткість ходи, різні парестезії, періоди оглушення свідомості, а також на зниження пам'яті, уваги і працездатності. Перебіг судинних депресій частіше набуває затяжного характеру, з вираженими коливаннями інтенсивності хворобливої симптоматики, які нерідко переривають гострими тривожно-фобічними нападами [19].

Дементні депресії розвиваються при дегенеративних або судинних захворюваннях головного мозку: хворобі Альцгеймера, Піка, Гентінгтона, Паркінсона, при судинному і сенільному недоумстві. На початкових стадіях недоумства депресивна симптоматика стерта і маскується психоорганічними розладами. Такі хворі скаржаться не стільки на тужливий настрій, скільки на самотність, непотрібність, відчуженість. Вони похмурі, незадоволені, песимістичні, слізливі, уникають спілкування, схильні підкреслювати, що є тільки тягарем для своїх дітей, постійно говорять про смерть.

Надалі в структурі депресивної симптоматики починають превалювати тривожні, іпохондричні прояви, які поєднуються з наростаючою інтелектуально-мнестичною недостатністю, підозрілістю, окремими маячними ідеями відношення, збитку і зубожіння, галюцинаторними епізодами і порушеннями орієнтування. Така депресивна симптоматика має прогредієнтний перебіг, починається непомітно, а маніфестує, зазвичай, після впливу будь-яких стресових факторів: смерть одного з членів подружжя, зміни місця проживання або навіть після легкого соматичного захворювання [20-22].

У похилому віці надзвичайно важко конкретизувати прояви депресії, описати депресію якимось одним синдромом. Саме ця багатогранність проявів, відсутність чистоти та характерна довготривалість і торпідність симптомів зумовлюють відмінність депресії похилого віку від депресії у молодих осіб. Діагностичною помилкою може бути трактування наявних соматичних скарг як проявів депресії, або навпаки, ігнорування депресії і одночасно перебільшення потреби лікування соматичних проявів.

Заключення та перспективи подальших досліджень. Таким чином, аналіз етіопатогенетичних чинників, проблем систематизації та клініко-психопатологічних проявів депресивних розладів у осіб літнього віку дозволив визначити, що процес старіння часто ускладнюється виникненням психічної патології, найчастіше депресивними розладами. Це призводить до непрацездатності, значного зниження якості життя, або навіть суїцідальних спроб. Стигма, пов'язана з психічними хворобами, обумовлює небажання людей звертатися за допомогою, що в свою чергу призводить до формування затяжного перебігу та поглиблення депресивних розладів. Необхідним є формування індивідуального підходу в медицині до пацієнтів сенільного віку, фокусування уваги на скаргах соматичного та психічного характеру, своєчасне спрямування лікарями загальної практики до спеціалістів-психіатрів.

References

1. Byulleten' Vsemirnoy organizatsii zdravookhraneniya. 2012: 90(2): 77-156. [Russian] [Internet]. Available from: https://www.who.int/bulletin/volumes/90/2/12-020212/ru/
2. Kuzin SI. Stareniye naseleniya: sotsial'no-ekonomicheskiy aspekt. *Vestnik universiteta Sotsial'nyye tekhnologii i protsessy*. 2018; 3: 137-43. [Russian] DOI: 10.26425/1816-4277-2018-3-137-143
3. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva, 2017. 24p. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=FDCD7073832443F331A654617FC0E2EF?sequence=1
4. Barsukov VN. K voprosu o prichinakh i posledstviyakh demograficheskogo stareniya naseleniya. *Al'manakh sovremennoy nauki i obrazovaniya.* 2014; 7(85): 31-4. [Russian]
5. Kachayeva MA, Shport SV, Trushchelov SA. Strategicheskiye napravleniya deyatel'nosti VOZ po okhrane psikhicheskogo zdorov'ya naseleniya. *Rossiyskiy psikhiatricheskiy zhurnal*. 2017; 6: 10-23. [Russian]
6. Chisholm D, Sweeny K, Sheehan P, Rasmussen B, Smit F, Cuijpers P, et al. Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. *Lancet Psychiatry*. 3(5): 415–24. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30024-4
7. Ylnytskaya T. Vsemirnyy den' psikhicheskogo zdorov'ya. *NeyroNews: psikhonevrologiya i neyropsikhiatriya*. 2011; 8 (35). [Russian] [digital resource]. Available from: https://neuronews.com.ua/ru/issue-article-563/Vsemirnyy-den-psihicheskogo-zdorovya#gsc.tab=0
8. *Problem Management Plus: Individual psychological help for adults impaired by distress in communities exposed to adversity*. World Health Organization. Geneva; 2016. 140 p.
9. Hryn KV. Efektyvnist mianserynu pry depresyvnykh rozladakh, komorbidnykh iz arterialnoyu hipertenziyeyu. Materialy naukovo-praktychnoyi Konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu «Novitni tendentsiyi v diahnostytsi ta likuvanni vnutrishnikh khvorob». Kharkiv, 15-16 zhovtnya, 2019: 48-9. [Ukrainian]
10. Saxena S, Funk M, Chisholm D. WHO's Mental Health Action Plan 2013-2020: what can psychiatrists do to facilitate its implementation. *World Psychiatry*. 2014; 13(2): 107-9. PMID: 24890053. doi: 10.1002/wps.20141
11. Dolishnya NI. Psykhopatolohiya, depresiyi pokhyloho viku: klinika, likuvannya. *NeyroNews.* 2014; 3(58): 26-8 [Ukrainian]
12. Podkorytov VS, Chayka YuYu. *Depressii. Sovremennaya terapiya: rukovodstvo dlya vrachey*. Khar'kov: Tornado; 2003. 352 s. [Russian]
13. Joubert L, McKeeverb U, Holland L. Caring for Depressed Elderly in the Emergency Department: Establishing Links Between Sub-Acute, Primary, and Community Care. *Social Work in Health Care*. 2013; 52: 222-38. doi: 10.1080/00981389.2012.737896
14. Hryn KV, Skrypnikov AM, Herasymenko LO. Vikovyy patomorfoz rekurentnykh depresyvnykh rozladiv. *Svit medytsyny ta biolohiyi.* 2016; 4(58): 64-6. [Ukrainian]
15. Hryn KV, Hryn VH, Fedorchenko IL, Yushchenko YuP. The dependence of the manifestation of affective disorders on morphofunctional state of the brain after traumatic brain injury. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2018; 2(64): 29–32. DOI 10.26724/2079-8334-2018-2-64-29-32
16. Melnychenko IV, Pustovoyt MM. Kliniko-psykhopatolohichne rozmezhuvannya piznikh depresyvnykh staniv. *Visnyk psykhiatriyi ta psykhofarmakoterapiyi*. 2008; 2(14): 108-9. [Ukrainian]
17. Moroz DM. Psykhosomatychni aspekty sertsevo-sudynnykh zakhvoryuvan. *Arkhiv psykhiatriyi*. 2014; 20(3): 89-93. [Ukrainian]
18. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129(12): 1350-69. doi: 10.1161/CIR.0000000000000019
19. Chaban OS, Khaustova OO. Depresyvni rozlady u patsiyentiv pokhyloho viku: problemy diahnostyky i terapiyi. *NeyroNews.* 2014; 2(1): 14-20. [Ukrainian]
20. Kopchak OO. Povedinkovi rozlady u patsiyentiv z dementsiyeyu: klinika, diahnostyka ta likuvannya. *Mizhnarodnyy nevrolohichnyy zhurnal.* 2017; 8(94): 44-50. [Ukrainian] DOI: 10.22141/2224-0713.8.94.2017.120700
21. Khaustova OO, Teshchenko VO. Suchasni pidkhody do profilaktyky ta likuvannya dementsiy. *Arkhiv psykhiatriyi.* 2014; 20(3): 93-6. [Ukrainian]
22. Stella F, Radanovic M, Balthazar ML, Canineu PR, de Souza LC, Forlenza OV. Neuropsychiatric Symptoms in the Prodromal Stages of Dementia. *Curr. Opin. Psychiatry*. 2014; 27(3): 230-35. doi: 10.1097/YCO.0000000000000050

УДК 616.89-008.454-053.9

ДЕПРЕССИИ ПОЗДНЕГО ВОЗРАСТА:
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Гринь К. В.

Резюме. Население мира быстро стареет. Наиболее распространенными нейропсихиатрическими расстройствами среди пожилых людей являются деменция и депрессия. Средняя продолжительность жизни больных с психическими расстройствами меньше, чем у здоровых людей. Около 25% смертности от причинения себе вреда приходится на долю людей в возрасте 60 лет или старше. Депрессия – второй по распространенности (после сердечно-сосудистых заболеваний) фактор, приводящий к нетрудоспособности или потери здоровья.

Около 10% населения страдает депрессивными расстройствами, на которые приходится 30% глобального бремени несмертельных заболеваний. На пожилых людей, кроме обычных факторов стресса, возникающих в жизни всех людей, могут также влиять более характерные для старости факторы, такие как значительное и неуклонное ухудшение когнитивных способностей и снижение функциональных возможностей. В жизни пожилых людей значительно чаще происходят такие события, как потеря близких, снижение социально-экономического статуса после выхода на пенсию, что приводит к социальной изоляции, одиночеству или психологическим расстройствам.

В условиях первичной помощи депрессия недостаточно диагностируется. Симптомы депрессии часто совпадают с другими проблемами пожилого возраста, объясняются характерологическими особенностями, соматическими и неврологическими заболеваниями. Хотя именно проявления депрессии в значительной степени обусловливают плохое самочувствие, более частые факты обращения к врачу, вызовы скорой помощи и даже госпитализации. Четкой и однозначной классификации депрессивных расстройств пожилого возраста не существует. Ведущие ученые и клиницисты предлагают рассматривать старческие депрессии, как «органические депрессивные расстройства».

Анализ этио-патогенетических факторов, проблем систематизации и клинико-психопатологических проявлений депрессивных расстройств у лиц пожилого возраста позволил определить, что процесс старения часто осложняется возникновением психической патологии, чаще всего депрессивными расстройствами. Это приводит к нетрудоспособности, значительному снижению качества жизни, или даже суицидальным попыткам. Стигма, связанная с психическими болезнями, обусловливает нежелание людей обращаться за помощью, что в свою очередь приводит к формированию затяжного течения и углублению депрессивных расстройств.

Необходимо формирование индивидуального подхода в медицине к пациентам сенильного возраста, фокусирование внимания на жалобах соматического и психического характера, своевременное направление врачами общей практики к специалистам-психиатрам.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, пожилой возраст, клинико-психопатологические особенности.

UDC 616.89-008.454-053.9

Depression in the Elderly: Prevalence, Clinical and Psychopathological Features

Hryn K. V.

Abstract. The world's population is aging rapidly. The most common neuropsychiatric disorders among older people are dementia and depression. The average life expectancy of patients with mental disorders is less than that of healthy people. About 25% of deaths from self-harm occur in people of 60 years of age or older.

Etiological factors of depressive disorders among the elderly. Depression is the second most common factor (after cardiovascular disease), leading to disability or loss of health. About 10% of the population suffers from depressive disorders, which account for 30% of the global burden of non-fatal diseases. The elderly, apart from the usual stress factors that occur in the lives of all people, can also be affected by a characteristic of the old factors such as a significant and steady deterioration of cognitive abilities and reduced functionality. In the life of the elderly there are lots of events concerning the loss of beloved ones, reducing the socio-economic status after retirement, leading to social isolation, loneliness or psychological disorders.

Systematics and clinical symptoms of depression in the elderly. In primary care, depression is not sufficiently diagnosed. Symptoms of depression often coincide with other elderly problems, due to characterological features, somatic and neurological diseases. That manifestation of depression largely causes poor health, more frequent facts of treatment to the doctor, call an ambulance or even hospitalization. A clear and unambiguous

classification of older depressive disorders does not exist. Leading scientists and clinicians suggest treating senile depressions as «organic depressive disorders».

An analysis of the etiopathogenetic factors, systematization problems, the clinical and psychopathological manifestations of depressive disorders in elderly people allowed us to determine that the aging process is often complicated by the occurrence of mental pathology, most often depressive disorders. This leads to disability, a significant decrease in the quality of life, or even suicidal attempts. The stigma associated with mental illness makes people unwilling to seek help, which in turn leads to the formation of a protracted course and deepening of depressive disorders.

Conclusion. It is necessary to create an individual approach in medicine to patients of senile age, focusing attention on complaints of a somatic and mental nature, timely referral by general practitioners to specialist psychiatrists.

Keywords: depressive disorders, elderly age, clinical and psychopathological features.

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.

Стаття надійшла 23.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.046
УДК 615.825:617.55

Гула Г. В.

ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ГОСТРОЇ ХІРУРГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ: ПРОБЛЕМА ТА НАПРЯМИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського, Україна

ganna.gula@likar.medcenter.lviv.ua

Поряд із значними здобутками сучасної медицини у питаннях тактики хірургічного лікування ургентних абдомінальних захворювань й методів оперативних втручань, фізична терапія у системі лікування гострої хірургічної патології органів черевної порожнини залишається недостатньо вивченою та мало висвітленою у спеціальній літературі, а її значення – недооціненим. Зокрема, з огляду відсутності стандартів її застосування та недостатньо дослідженого впливу на результати лікування: показники летальності, частоту та характер післяопераційних ускладнень, тривалість стаціонарного лікування, якість життя та швидкість фізичного одужання. Проблема фізичної терапії у лікуванні гострої хірургічної патології органів черевної порожнини не є розв'язаною, а наявний теоретичний матеріал та практичний досвід не імплементовані у стандарти системи охорони здоров'я.

Лише у останні роки з'явилися поодинокі повідомлення щодо комплексного алгоритму лікування основних невідкладних абдомінальних патологій, який охоплює хірургічну, анестезіологічну, діагностичну, променеву, фізіотерапевтичну та нутритивну підтримку. Окремі дослідження вказують на значення ранньої фізичної терапії як невід'ємної складової лікувального процесу після оперативного лікування гострої хірургічної патології органів черевної порожнини, поряд із інтенсивною та медикаментозною. Однак, поточні докази рандомізованих досліджень залишаються слабкими через відсутність чіткої злагодженої системи фізичної терапії таких пацієнтів, що обмежує оцінку результатів лікування.

З огляду на зазначене, постає актуальна науково-прикладна проблема теоретико-методичного обґрунтування фізичної терапії як важливої інтегрованої складової системи комплексного лікування гострої хірургічної патології органів черевної порожнини.

Ключові слова: фізична терапія, гостра хірургічна патологія органів черевної порожнини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано в межах НДР Львівського державного університету фізичної культури «Фізична терапія при хірургічних захворюваннях», № держ. реєстрації 0120U100962.

Вступ. Гостра хірургічна патологія органів черевної порожнини (ГХП ОЧП) складає істотну частку серед усіх хірургічних захворювань [1-4], водночас залишаються значними показники летальності та післяопераційних ускладнень [5, 6]. Згідно даних Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України, показник загальної кількості операцій на органах травлення та черевної порожнини упродовж останніх 20 років коливався у інтервалі 61,9-73,5 на 10 тис. населення, й у 2018 році склав 64,95. При цьому, післяопераційна летальність була у межах 1,79% – 2,67%, у 2018 р. мала рівень 1,89% (5 173 осіб). Показник термінових абдомінальних операцій щорічно знижувався – від 39,1 (2000р.) до 27,1 (2017р.) на 10 тис. населення, й у 2018 р. був 25,8; водночас, післяопераційна летальність у 2018 р. склала 1,34% (1 456 осіб), становивши у попередні роки 1,17% – 1,98%; залишається значним показник післяопераційної летальності при пізній госпіталізації (пізніше 24 годин від початку захворювання) – 2,32%, інтервал 2,12% – 3,92% [7].

В усьому світі визнають необхідність подальшого підвищення якості надання невідкладної медичної допомоги [1, 8, 9]. Оперативні втручання при ГХП ОЧП належать до категорії високого ризику, зокрема за наявності таких чинників, як похилий вік, слабке загальне здоров'я, невисока фізична міцність та ожиріння [10, 11, 12]. Завдячуючи успіхам хірургії та анестезіології, на сьогодні є змога проводити все складніші втручання пацієнтам із складною супутньою патологією, яких кілька років тому вважали неоперабельними. Водночас, у пацієнтів з обмеженим кардіореспіраторним резервом існує вищий ризик післяопераційних ускладнень та смертності [13]. За повідомленнями дослідників,

показник післяопераційної летальності суттєво залежний від розвитку післяопераційних ускладнень у перші 30 діб після хірургічного втручання [14, 15]. Навіть у випадку відсутності таких ускладнень, загальний фізичний стан та якість життя погіршуються на 20-40% [16].

Питанням патогенезу, діагностики, тактики хірургічного лікування ургентних абдомінальних захворювань, вибору методу оперативного втручання присвячено значну кількість наукових праць [2, 5, 8, 17]. Мультицентрові, національні та міжнародні дослідження результатів лікування ГХП ОЧП показали їх залежність від стану пацієнта та організації хірургічної служби [8, 18, 19]. На підставі таких досліджень сформовано клінічні стандарти/протоколи надання медичної допомоги при ГХП ОЧП й провадиться відповідний аудит [11, 12, 20, 21].

Робота дослідників з розпрацювання й удосконалення протоколів лікування ГХП ОЧП зосереджена переважно на покращенні хірургічної техніки, методів адекватного знеболення, періопераційного забезпечення та післяопераційної консервативної терапії [4, 11]. Лише у останні роки з'явилися поодинокі повідомлення щодо імплементації комплексного періопераційного алгоритму лікування основних невідкладних абдомінальних патологій, який охоплює хірургічну, анестезіологічну, діагностичну, променеву, фізіотерапевтичну та нутрітивну підтримку [1, 22, 23]. При цьому наголошується залежність ефективної реалізації мультидисциплінарного підходу від належної командної співпраці по декількох кафедрах та спеціальностях [24, 25].

Поряд із цим, проблема фізичної терапії (ФТ) у системі лікування ГХП ОЧП залишається недостатньо вивченою та мало висвітленою у спеціальній літературі, зокрема – з огляду відсутності стандарту її застосування та недостатньо дослідженого впливу на результати лікування, а її значення – недооціненим [1, 26-28]. Стандарти лікування ГХП ОЧП потребують переорієнтації із класичної моделі медичної допомоги, зумовленої хірургічним захворюванням, до активного підходу, який дозволить пацієнту стати діяльним учасником цього процесу [29].

Мета дослідження - узагальнити стан теоретичного та практичного розв'язання проблеми ФТ у системі лікуванні ГХП ОЧП.

Матеріали і методи дослідження: аналіз літератури, чинних нормативних актів, які регулюють надання медичної допомоги при ГХП ОЧП.

Результати дослідження та їх обговорення. Сучасні дослідження та мета-аналізи результатів лікування невідкладної абдомінальної хірургічної патології (загальна та післяопераційна летальність, післяопераційні, легеневі та серцеві ускладнення, тривалість стаціонарного лікування тощо), проведені за допомогою моделей випадкових ефектів та шляхом імплементації мультидисциплінарного протоколу, засвідчили вплив ФТ на результати хірургічного втручання у пацієнтів, які перенесли великі черевні операції [1, 26]. Поодинокі дослідження вказують на значення ранньої ФТ як невід'ємної складової лікувального процесу після оперативного лікування ГХП ОЧП, поряд із інтенсивною та медикаментозною терапією [30]. Водночас, поточні докази рандомізованих досліджень залишаються слабкими через відсутність злагодженої системи ФТ таких пацієнтів, що обмежує оцінку результатів лікування [1, 24].

На даний час групою австралійських вчених розпочато клінічне мультицентрове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження впливу вдосконаленого пакету ФТ порівняно із стандартним у пацієнтів, які пройшли лікування невідкладної абдомінальної хірургічної патології у трьох клініках різного рівня надання медичної допомоги [31]. Пацієнтам проводять стандартну ФТ (навчання, один сеанс тренувальних дихальних вправ, і щоденної ранньої рухової активності протягом 15 хв: 'talk, walk & breathe'), або покращений пакет ФТ (навчання, контрольовані персоналом дихальні вправи двічі на день, і 30 хв щоденної ранньої фізичної реабілітації упродовж мінімум п'яти післяопераційних днів). За стандартизованими діагностичними критеріями (шкала Мельбурнської групи, Melbourne Group Score) буде оцінено вплив ФТ насамперед на частоту розвитку респіраторних ускладнень протягом перших 14 післяопераційних діб, а також – ймовірний вплив ФТ на післяопераційний парез кишківника, тривалість та вартість стаціонарного лікування, післяопераційну летальність, 90-денну та 1-річну смертність, швидкість фізичного функціонального відновлення та якості життя.

Згідно Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», поняття «здоров'я» визначено як стан повного фізичного, психічного і соціального благополуччя, а не тільки відсутність хвороб і фізичних вад, а одним із принципів охорони здоров'я в Україні є орієнтація на сучасні стандарти здоров'я та медичної допомоги, поєднання вітчизняних традицій і досягнень із світовим досвідом [32]. До теперішнього часу в Україні немає стандарту ФТ у протоколі лікування ГХП ОЧП [20, 33, 34], в результаті сучасні методи ФТ як складова лікування ГХП ОЧП, як правило, недостатньо застосовуються в медичних установах [33, 35]. Лише 2018 року у довіднику лікаря «Невідкладна хірургія органів черевної порожнини (стандарти організації та професійно орієнтовані алгоритми надання

медичної допомоги)» в окремих моделях клінічних випадків уніфікованого протоколу з надання діагностичної та лікувальної допомоги у частині післяопераційного лікування вказано підпункт «лікувальна гімнастика, фізіотерапевтичні процедури за показаннями» [4].

Підсумовуючи результати аналізу наукових праць та діючих діагностично-лікувальних протоколів, є підстави стверджувати, що проблема ФТ у лікуванні ГХП ОЧП не є розв'язаною, а наявний теоретичний матеріал та практичний досвід не імплементований у систему охорони здоров'я України. Досі існує цілий ряд протирічь:

- між подальшим підвищенням якості надання невідкладної медичної допомоги хворим із ГХП ОЧП та залишенням без належної уваги погіршення фізичного стану та якості життя пацієнтів, обумовленого гострим хірургічним захворюванням і невідкладним втручанням;
- між істотною кількістю пацієнтів, госпіталізованих із ГХП ОЧП та відсутністю сформованої, науково обґрунтованої концепції ФТ як складової невідкладної хірургічної допомоги вітчизняної охорони здоров'я;
- між потребою покращення результатів лікування ГХП ОЧП (зниження показників загальної та післяопераційної летальності, у тому числі в разі пізньої госпіталізації, зниження кількості післяопераційних, легеневих та серцевих ускладнень, тривалості стаціонарного лікування тощо) та відсутністю методології ФТ у системі лікування ГХП ОЧП;
- між визнанням потреби застосування мультидисциплінарного підходу у системі лікування ГХП ОЧП та залишенням поза увагою науковців та практичних лікарів програми ФТ таких пацієнтів;
- між існуючими законодавчо-нормативними, затвердженими МОЗ України протоколами лікування ГХП ОЧП та відсутністю стандарту ФТ у цих протоколах;
- між теоретичним визнанням необхідності застосування ФТ у лікуванні ГХП ОЧП та непропрацьованими механізмами їх упровадження в діяльність закладів охорони здоров'я України.

Заключення та перспективи подальших досліджень. З огляду на зазначене, постає актуальна науково-прикладна проблема теоретико-методичного обґрунтування ФТ як важливої інтегрованої складової системи комплексного лікування ГХП ОЧП. Завданнями, що повинні бути вирішені для її розв'язання, є: узагальнення стану теоретичного і практичного розв'язання проблеми лікування невідкладної абдомінальної хірургічної патології; визначення проблемного поля, структури, змісту та організації ФТ у її лікуванні; встановлення змісту та реалізації стандартів і протоколів ФТ у лікуванні ГХП ОЧП, впроваджених у систему охорони здоров'я різних країн світу; виявлення закономірностей, встановлення принципів та методичних положень, розробка концепції, визначення критеріїв застосування, експериментальна перевірка ефективності реалізаційних положень концепції ФТ у системі комплексного лікування ГХП ОЧП.

References

1. Burcharth J, Abdulhady L, Danker J, Ekeloef S, Jørgensen T, Lauridsen H, et al. Implementation of a multidisciplinary perioperative protocol in major emergency abdominal surgery. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019 Oct 18. PMID: 31628502. DOI: 10.1007/s00068-019-01238-7
2. Rose J, Weiser TG, Hider P, Wilson L, Gruen RL, Bickler SW. Estimated need for surgery worldwide based on prevalence of diseases: a modelling strategy for the WHO Global Health Estimate. *Lancet Glob Health*. 2015; 3(Suppl 2): 13-20. PMID: 25926315. PMCID: PMC5746187. DOI: 10.1016/S2214-109X(15)70087-2
3. Bereznyczkyy YaS, Yaroshenko KO. Suchasni organizacijni ta taktychni pytannya likuvannya shlunkovo-kyshkovyh krovotech. *Acta medica Leopoliensia.* 2015; 21(3): 73-7. [Ukrainian]
4. Fomin PD, Usenko OYu, Bereznyczkyy YaS, ta in. *Nevidkladna xirurgiya organiv cherevnoyi porozhnyny (standarty organizaciyi ta profesijno oriyentovani algorytmy nadannya medychnoyi dopomogy).* K: Zdorovya Ukrayiny; 2018. 354 s. [Ukrainian]
5. McIsaac DI, Moloo H, Bryson GL, van Walraven C. The association of frailty with outcomes and resource use after emergency general surgery: a population-based cohort study. *Anesth Analg.* 2017; 124(5): 1653-61. PMID: 28431425. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001960
6. Nally DM, Sørensen J, Valentelyte G, Hammond L, McNamara D, Kavanagh DO, et al. Volume and in-hospital mortality after emergency abdominal surgery: a national population-based study. *BMJ Open.* 2019; 9(11): e032183. PMID: 31678953. PMCID: PMC6830600. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-032183
7. Dovidnyk DZ "Centr medychnoyi statystyky MOZ Ukrayiny" "Pokaznyky zdorovya naselennya", 2000-2018rr. [Internet]. Available from: http://medstat.gov.ua/ ukr/ statdov_r.html [Ukrainian]
8. Stephens TJ, Peden CJ, Pearse RM, Shaw SE, Abbott TEF, Jones EL, et al. The Improving care at scale: process evaluation of a multi-component quality improvement intervention to reduce mortality after emergency abdominal surgery (EPOCH trial). *Implement Sci.* 2018; 13(1): 142. PMID: 30526645. PMCID: PMC6287357. DOI: 10.1186/s13012-018-0840-8

9. Howes TE, Cook TM, Corrigan LJ, Dalton SJ, Richards SK, Peden CJ. Postoperative morbidity survey, mortality and length of stay following emergency laparotomy. *Anaesthesia.* 2015; 70(9): 1020-7. PMID: 25872411. DOI: 10.1111/anae.12991
10. Abbott TEF, Fowler AJ, Dobbs TD, Harrison EM, Gillies MA, Pearse RM. Frequency of surgical treatment and related hospital procedures in the UK: a national ecological study using hospital episode statistics. *Br J Anaesth.* 2017; 119: 249-57. PMID: 28854546. DOI: 10.1093/bja/aex137
11. Barberan-Garcia A, Ubré M, Roca J, Lacy AM, Burgos F, Risco R, et al. Personalised prehabilitation in high-risk patients undergoing elective major abdominal surgery: a randomized blinded controlled trial. *Ann Surg.* 2018; 267(1): 50-6. PMID: 28489682. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002293
12. Saunders DI, Murray D, Pichel AC, Varley S, Peden CJ; UK Emergency Laparotomy Network. Variations in mortality after emergency laparotomy: the first report of the UK emergency laparotomy network. *Br J Anaesth*. 2012; 109(3): 368-75. PMID: 22728205. DOI: 10.1093/bja/aes165
13. Tengberg LT, Bay-Nielsen M, Bisgaard T, Cihoric M, Lauritsen ML, Foss NB; AHA study group. Multidisciplinary perioperative protocol in patients undergoing acute high-risk abdominal surgery. *Br J Surg.* 2017; 104(4): 463-71. PMID: 28112798. DOI: 10.1002/bjs.10427
14. Al-Temimi MH, Griffee M, Enniss TM, Preston R, Vargo D, Overton S, et al. When is death inevitable after emergency laparotomy? Analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *J Am Coll Surg.* 2012; 215(4): 503-11. PMID: 22789546. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.06.004
15. Tolstrup MB, Watt SK, Gögenur I. Morbidity and mortality rates after emergency abdominal surgery: an analysis of 4346 patients scheduled for emergency laparotomy or laparoscopy. *Langenbeck's Arch Surg*. 2016; 2016: 1-9. PMID: 27502400. DOI: 10.1007/s00423-016-1493-1
16. Lawrence VA, Hazuda HP, Cornell JE, Pederson T, Bradshaw PT, Mulrow CD, et al. Functional independence after major abdominal surgery in the elderly. *J Am Coll Surg*. 2004; 199(5): 762-72. PMID: 15501119. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.05.280
17. Møller MH, Adamsen S, Thomsen RW, Møller AM. Multicentre trial of a perioperative protocol to reduce mortality in patients with peptic ulcer perforation. *Br J Surg.* 2011; 98(6): 802-10. PMID: 21442610. DOI: 10.1002/bjs.7429
18. Shahan CP, Bell T, Paulus E, Zarzaur BL. Emergency general surgery outcomes at safety net hospitals. *J Surg Res*. 2015; 196(1): 113-7. PMID: 25805367. DOI: 10.1016/j.jss.2015.02.044
19. Green G, Shaikh I, Fernandes R, Wegstapel H. Emergency laparotomy in octogenarians: a 5-year study of morbidity and mortality. *World J Gastrointest Surg*. 2013; 5: 216-21. PMID: 23894689. PMCID: PMC3715657. DOI: 10.4240/wjgs.v5.i7.216
20. Nakaz №297 MOZ Ukrayini vid 02.04.2010r. «Pro zatverdzhennya standartiv ta klinichnikh protokoliv nadannya medichnoyi dopomogi zi spetsialnosti "Khirurgiya"» [Internet]. Available from: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100402_297.html
21. Broughton KJ, Aldridge O, Pradhan S, Aitken RJ. The Perth emergency laparotomy audit. *ANZ J Surg*. 2017; 87: 893-7. PMID: 28836320. DOI: 10.1111/ans.14208
22. Lavallée JF, Gray TA, Dumville J, Russell W, Cullum N. The effects of care bundles on patient outcomes: a systematic review and meta-analysis *Implement Sci.* 2017; 12(1): 142. PMCID: PMC5707820. PMID: 29187217. DOI: 10.1186/s13012-017-0670-0
23. Tengberg LT, Bay-Nielsen M, Bisgaard T, Cihoric M, Lauritsen ML, Foss NB; AHA study group. Multidisciplinary perioperative protocol in patients undergoing acute high-risk abdominal surgery. *Br J Surg.* 2017; 104: 463-71. PMID: 28112798. DOI: 10.1002/bjs.10427
24. Gramlich LM, Sheppard CE, Wasylak T, Gilmour LE, Ljungqvist O, Basualdo-Hammond C, et al. Implementation of enhanced recovery after surgery: a strategy to transform surgical care across a health system. *Implement Sci.* 2017; 12: 1-17. PMID: 28526041. PMCID: PMC5438526. DOI: 10.1186/s13012-017-0597-5
25. Wolk S, Distler M, Müssle B, Söthje S, Weitz J, Welsch T. Adherence to ERAS elements in major visceral surgery – an observational pilot study. *Langenbeck's Arch Surg.* 2016; 401: 349-56. PMID: 27013325. DOI: 10.1007/s00423-016-1407-2
26. Kamarajah SK, Bundred J, Weblin J, Tan BHL. Critical appraisal on the impact of preoperative rehabilitation and outcomes after major abdominal and cardiothoracic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surgery.* 2019 Sep; 20: pii:S0039-6060(19)30578-1. PMID: 31548095. DOI: 10.1016/j.surg.2019.07.032
27. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery: a review. *JAMA Surg.* 2017; 152: 292-8. PMID: 28097305. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.4952
28. Visioni A, Shah R, Gabriel E, Attwood K, Kukar M, Nurkin S. Enhanced recovery after surgery for noncolorectal surgery? A systematic review and meta-analysis of major abdominal surgery. *Ann Surg.* 2018; 267: 57-65. PMID: 28437313. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002267
29. Alam R, Montanez J, Law S, Lee L, Pecorelli N, Watanabe Y, et al. Development of a conceptual framework of recovery after abdominal surgery. *Surg Endosc.* 2019 Aug 1. PMID: 31372888. DOI: 10.1007/s00464-019-07044-x
30. Pedziwiatr M, Kisialeuski M, Wierdak M, Stanek M, Natkaniec M, Matłok M, et al. Early implementation of enhanced recovery after surgery (ERAS®) protocol – compliance improves outcomes: a prospective cohort study. *Int J Surg.* 2015; 21: 75-81. PMID: 26231994. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.06.087

31. Boden I, Sullivan K, Hackett C, Winzer B, Lane R, McKinnon M, et al. ICEAGE (Incidence of Complications following Emergency Abdominal surgery: Get Exercising): study protocol of a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial testing physiotherapy for the prevention of complications and improved physical recovery after emergency abdominal surgery. *World J Emerg Surg.* 2018; 3: 13-29. PMID: 29988707. PMCID: PMC6029354. DOI: 10.1186/s13017-018-0189-y
32. Zakon Ukrayini «Osnovi zakonodavstva Ukrayini pro okhoronu zdorov'ya» [Internet]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12
33. Nakaz №1422 MOZ Ukrayini vid 29.12.2016 r. «Pro vnesennya zmin do nakazu Ministerstva okhoroni zdorov'ya Ukrayini vid 28 veresnya 2012 roku №751» [Internet]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0530-17
34. Nakaz №751 MOZ Ukrayini vid 28.09.2012r. «Pro stvorennya ta vprovadzhennya mediko-tekhnologichnikh dokumentiv zi standartizatsiyi medichnoyi dopomogi v sistemi Ministerstva okhoroni zdorov'ya Ukrayini» [Internet]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2001-12
35. Grygoryev AJ, Balan MM, Raczul AB. *Encyklopediya fizychnoyi reabilitaciyi.* Naukovo-metodychne vydannya. K: Imeks-LTD; 2008. 712 s. [Ukrainian]

УДК 615.825:617.55

ФИЗИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ: ПРОБЛЕМА И НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гула Г. В.

Резюме. Наряду со значительными достижениями современной медицины в вопросах тактики хирургического лечения неотложных абдоминальных заболеваний и методов оперативных вмешательств, физическая терапия в системе лечения острой хирургической патологии органов брюшной полости остается недостаточно изученной и мало освещенной в специальной литературе, а ее значение - недооцененным.

В частности, учитывая отсутствие стандартов ее применения и недостаточно исследованое влияние на результаты лечения: показатели летальности, частоту и характер послеоперационных осложнений, продолжительность стационарного лечения, качество жизни и скорость физического выздоровления. Проблема физической терапии в лечении острой хирургической патологии органов брюшной полости не является решенной, а имеющийся теоретический материал и практический опыт не реализованы в стандарты системы здравоохранения. Лишь в последние годы появились единичные сообщения о комплексных алгоритмах лечения основных неотложных абдоминальных патологий, охватывающих хирургическую, анестезиологическую, диагностическую, лучевую, физиотерапевтическую помощь и нутритивную поддержку.

Отдельные исследования указывают на значение ранней физической терапии как неотъемлемой составляющей лечебного процесса после оперативного лечения острой хирургической патологии органов брюшной полости, наряду с интенсивной и медикаментозной. Однако, текущие доказательства рандомизированных исследований остаются слабыми из-за отсутствия четкой слаженной системы физической терапии таких пациентов, что ограничивает оценку результатов лечения.

Учитывая вышесказанное, возникает актуальная научно-прикладная проблема теоретико-методического обоснования физической терапии как важной интегрированной составляющей системы комплексного лечения острой хирургической патологии органов брюшной полости.

Ключевые слова: физическая терапия, острая хирургическая патология органов брюшной полости.

UDC 615.825:617.55

Physical Therapy for Emergency Abdominal Surgery: the Problem and the Field of Research

Hula H.

Abstract. Emergency abdominal surgical pathology remains a significant proportion of all surgical diseases, while mortality and postoperative complications remain considerable. Surgical interventions for emergency abdominal pathology belong to the high-risk category, if there is old age, poor general health, low physical strength and obesity. At the same time, patients with the limited cardiorespiratory reserve have a higher risk of postoperative complications and mortality.

Despite significant medical advances in surgical treatment of emergency abdominal pathology and surgical techniques, role of physical therapy in the treatment of acute intra-abdominal pathology remains insufficiently

studied and described in the specialized literature and its significance in clinical practice underestimated. Among other reasons, there are insufficient clinical guidelines and lack of understanding of its effect on treatment outcomes, such as mortality, frequency and type of postoperative morbidity, duration of in hospital stay, quality of life and rate of physical recovery.

The role of physical therapy in treatment of emergency abdominal surgical pathology remains unclear and available scientific knowledge and practical experience are not reflected in the treatment protocols. Only recently, isolated reports of complex treatment algorithms of major urgent abdominal pathology have been published, which encompass surgical, anesthesia, laboratory, imaging, physiotherapy and nutritional support expertise. Some studies indicate a role for early physical therapy as an integral part of treatment after surgical intervention for acute intra-abdominal pathology along with postoperative intensive care and pharmacological treatment. However, current evidence from randomized trials remains weak due to absence of clearly defined, standardized physiotherapy interventions, which limits the comparison in assessment of the treatment outcomes.

Conclusion. So far, in Ukraine there is no standard of physical therapy in clinical protocol of emergency abdominal surgical pathology. Therefore, there remains a need for theoretic and practical substantiation of the physical therapy as an important part of complex treatment of emergency abdominal surgical pathology.

Keywords: physical therapy, emergency abdominal surgery.

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.

Стаття надійшла 27.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/JMBS05.03.052
УДК 669.01/.09

Єфременко В. Г.

БІОРОЗЧИННІ СПЛАВИ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ В ІМПЛАНТОЛОГІЇ

ДВНЗ «Приазовський державний технічний університет», Маріуполь, Україна
vgefremenko@gmail.com

В оглядовій статті описано сучасні напрямки розвитку деяких груп металевих біоматеріалів, що застосовуються в імплантології для виготовлення біорозчинних (тимчасових) імплантів. До таких матеріалів висувають вимоги з біосумісності, міцності та швидкості біодеградації (розчинення) в фізіологічному середовищі. Показано, що біорозчинні металеві матеріали поділяються на сплави на основі магнію, сплави на основі заліза та сплави на основі цинку. Ці сплави можуть мати суттєві переваги, оскільки магній, залізо і цинк входять до числа елементів, життєво важливих для діяльності організму людини, отже їх розчинення в тілі пацієнта є потенційно безпечним для здоров'я при виведенні надлишку з організму. Кожен з перерахованих металів має власні недоліки, пов'язані із певними фізико-хімічними властивостями; усунення цих недоліків ставлять на меті при розробці відповідних сплавів з поліпшеними характеристиками. Магній має занадто високу швидкість розчинення та нестабільність механічних властивостей, які покращують за рахунок легування (розробкою сплавів Mg–Y–РЗМ–Zr, Mg–Al–Zn, Mg–Al–Zn–Mn, Mg–Li–Al–РЗМ–Mn, тощо) та нанесення різноманітних захисних покриттів (гідроксиапатит, біополімери, тощо). Наразі розроблено та апробовано перші торгові марки імплантів, виготовлених з магнієвих сплавів. Для заліза характерним є занадто низька швидкість біодеградації. Підвищена корозійна стійкість заліза спричиняє його накопичення в організмі із віддаленим негативним ефектом. Швидкість біодеградації заліза підвищують легуванням, наприклад, введенням паладію (утворює інтерметаліди), або марганцю (викликає деформаційне утворення епсілон-мартенситу). Встановлено, що цинк має прийнятну швидкість біодеградації, але відрізняється низькими механічними властивостями. Для їх підвищення до цинку вводять легуючі елементи (Zn-Mg, Zn-Fe, Zn-Ca, Zn-Sr, Zn-Al, Zn-Cu, Zn–Al–Mg–Bi, Zn-Li, Zn-Ag) та застосовують термічну обробку і холодну пластичну деформацію. У статті описано основні технологічні підходи до покращення комплексу властивостей металевих матеріалів для біорозчинних імплантів.

Ключові слова: біорозчинний імплант, магній, залізо, цинк, сплав, біодеградація, міцність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках проекту ДВНЗ «Приазовського державного технічного університету», № держ. реєстрації 0119U103473.

Вступ. Традиційні металеві матеріали, що використовуються для виготовлення штучних імплантів, складають три основні групи сплавів, а саме: нержавіючі сталі, сплави на титановій основі та сплави на основі Co-Cr. Перелічені сплави мають високу біосумісність, головним чином завдяки високій корозійній стійкості, що запобігає вивільненню іонів металів, які мають потенційну токсичність по відношенню до організму (Co, Cr, Ni, Mo). Основні вимоги до імплантів, виготовлених з цих матеріалів, полягають в забезпеченні високій експлуатаційній надійності та довговічності задля подовження терміну використання імпланту та запобігання необхідності проведення повторних операцій для його заміни.

Проте існує різновид імплантів у вигляді фіксуючих конструкцій, які не призначені для тривалого використання: після досягнення певного результату в лікуванні вони видаляються з тіла пацієнта. Видалення тимчасового імпланту пов'язане із небажаним оперативним втручанням, оскільки воно є травматичним та несе ризики ускладнення. В зв'язку з цим в останні десятиріччя активно розвивається новий напрям в біоінженерному матеріалознавстві, який полягає в розробці біорозчинних (biogradable) матеріалів для виготовлення тимчасових імплантів [1, 2]. Ідея застосування цих матеріалів полягає в тому, що імплант не виймається з тіла пацієнта після виконання певних завдань, а залишається в ньому, поступово деградуючи (розчиняючись) за рахунок хімічної взаємодії із внутрішнім середовищем тіла. Розробка біорозчинних металевих матеріалів наразі являє собою амбітну наукову задачу, яка привертає до себе пильну увагу матеріалознавців різних країн. З огляду на проблеми, які при цьому виникають, розробка

ведеться по кількох напрямках, які наразі активно розвиваються [3].

Метою даної **роботи** був огляд результатів опублікованих наукових досліджень з розробки металевих біорозчинних матеріалів для штучних імплантів та аналіз сучасних тенденцій в цій сфері.

Сплави на основі магнію

Суттєвим недоліком металевих біоматералів на основі заліза, титану, кобальту, які використовують в ортопедії, є їх висока міцність, яка набагато перевищує міцність кісток. При використання металевих імплантів може розвиватися ефект «стрес-екранування» («stress-shielding»), коли зовнішні навантаження припадають головним чином на імплант, а кістка виявляється слабо навантаженою. Це призводить до зменшення щільності кістки після її зростання з повторним руйнуванням [1].

Окрім міцних матеріалів все більше застосування в імплантології знаходять кальцій-фосфатна кераміка і біорозчинні полімери: поліглі-колева (PGA) і полімолочна (PLLA, PDLA) кислоти, їх сополімери (PLGA), гидроксіпохідні алканових кислот (РНА) [4]. Недоліками цих матеріалів є низька і нестабільна міцність (опір міцності – 20-70 МПа, модуль Юнга – 1,2-6,9 ГПа), що унеможливлює виготовлення з них імплантів, які сприймають навантаження.

Альтернативою міцним металевим біоматеріалам, з одного боку, і неміцним біополімерам – з іншого, виступають сплави на основі магнію. Магній відноситься до легких металів (густина - 1,74 г/см^3). Його модуль Юнга і опір міцності становлять 41-45 ГПа і 113 МПа, відповідно, що вище, аніж у полімерів, та є максимально наближеним до механічних властивостей кісткової тканини людини (3-20 ГПа та 30-150 МПа, відповідно), порівняно з іншими металевими біоматеріалами.

У роботі [5] повідомляється про добру біосумісність магнію та продуктів його корозії. Магній є важливим для процесів метаболізму людського організму як кофактор утворення біля трьохсот ферментів [3]. Продуктами корозії магнію в організмі є його іони Mg^{2+}, гідроксид-іони OH^- і водень (H_2). Іони Mg^{2+} сприяють швидкому загоєнню травмованих тканин, не викликаючи при цьому клітинної токсичності; їх надлишок виводиться з організму через сечові шляхи. Магнієві сплави легко розчиняються в воді та в інших корозійноактивних середовищах, що робить їх потенційно привабливими біорозчинними матеріалами. Перше застосування магнієвих сплавів в якості імплантів відносять до кінця 19 сторіччя [3].

До недоліків чистого магнію відносять високу крихкість, виділення водню при розчиненні магнію (водень накопичується біля імпланту та негативно впливає на формування кісткової тканини), небажане підвищення рівня лужності організму [6]. Тому постає питання про застосування не чистого магнію, а його сплавів із поліпшеними фізико-хімічними властивостями і підвищеною стійкістю до корозії.

Проводяться дослідження можливості використання в якості біорозчинних матеріалів комерційних магнієвих сплавів різних систем легування, таких як WE43 (сплав системи Mg–Y–РЗМ–Zr), AZ91 (Mg–Al–Zn), AZ31 (Mg–Al–Zn–Mn), LAE442 (Mg–Li–Al–РЗМ–Mn) тощо [1, 7]. Наприклад, сплав AZ31 вміщує приблизно 2,5 % Al, 0,9 % Zn, 0,3 % Mn, решта – Mg. Оскільки згадані сплави містять хімічні елементи з недоведеною біосумісністю, додатково розробляються магнієві сплави, що складаються з нетоксичних елементів, а саме – сплави систем легування Mg–Zn, Mg–Zn–Ca та Mg–Ca [8]. В останні роки на ринку з'явились комерційні біорозчинні шурупи, виготовлені з магнієвих сплавів: «Magnezixâ» фірми Sintellix, «Milagroâ» фірми DePuy Mitek (останній виготовлений зі сплаву Mg-Y-РЗМ-Zr) [3].

Однією з основних проблем для Mg-сплавів є висока швидкість розчинення в фізіологічному середовищі, що унеможливлює їх використання по прямому призначенню. Швидка деградація імпланту призводить до утворення газових порожнин або розривів на межі розділу «кістка/імплант». У зв'язку з цим проводяться дослідження з підвищення корозійної стійкості магнієвих сплавів для біомедичного використання. Одним з напрямків є нанесення захисних покриттів. До цих технологій відносяться: отримання шару Al_2O_3 застосуванням плазмової імплантації атомів (іонів) алюмінію і кисню [8], електрохімічне осадження шару фторованого гідроксиапатиту (FHA) і Ca-P покриття [9], імпульсне осадження гідроксиапатитового покриття з дефіцитом Ca [10], утворення композитного покриття «$CaHPO_4 \times 2H_2O$/полікапролактон» [12], осадження гідроксиапатиту методом анодного розчинення магнію [1], тощо. Для захисту магнієвих сплавів від корозії використовують вище перераховані біорозчинні полімери, а також силанові покриття [5].

Останні дослідження виявили потенційно високу біосумісність графену та його похідних в якості захисного покриття на магнієвих сплавах. Повідомлялося, що ці покриття сприяють адгезії та розмноженню людських клітин-остеобластів та полегшують диференціювання мезенхімальних стромальних клітин в остеобласти [12]. У роботі [13] повідомляється про утворення комплексного покриття «оксид графену/гідроксиапатит», в якому первинно нанесений оксид графену при витримці в рідині, що симулює людське тіло, стимулював відкладення

гідроксиапатиту. Таке покриття значно підвищило корозійну стійкість магнієвого сплаву AZ91.

Іншим напрямом є підвищення фізико-хімічних властивостей Mg-сплавів додаванням легуючих елементів, наприклад паладію [14]. В роботі [6] показано, що введення 0,1 % скандію знижує швидкість розчинення стандартного сплаву МЛ-10 у фізіологічному розчині (Венофундин), в той час як додавання 0,05 % срібла підвищує її. Встановлено, що введення 1,25–1,3 % Zr і 2,9–3,1 % Nd забезпечує підвищення стабільності механічних властивостей магнієвого сплаву при тривалій витримці в фізіологічному розчині (Гелофузин) [15]. В цій же роботі доведено відсутність токсичного впливу продуктів деградації сплаву Mg-Zr-Nd на живий організм та встановлено позитивну динаміку репаративного остеогенезу.

Сплави на основі заліза

Чисте залізо та сплави на основі заліза були запропоновані до використання в якості біорозчинних матеріалів на початку 2000-х років [17]. Ці сплави мають більш високу міцність і модуль Юнга порівняно із магнієвими сплавами. Втім, імплантам, виробленим із заліза, потрібні роки для повного розчинення, тобто швидкість їх корозії занадто мала, щоб імплантат зник без тривалих побічних ефектів. Продукти окислення заліза (іони Fe^{2+} та Fe^{3+}) є важливими для життєдіяльності та не проявляють токсичності в очікуваних концентраціях [17]. Однак через дуже низьку біодеградацію чистого Fe, такі стенти виявляють негативні реакції, пов'язані із накопиченням нерозчинного гидроксиду заліза переважно в клітинах в місці імплантації. В подальшому спостерігається міграція пересичених залізом клітин по всьому організму, викликає хронічні запалення [18].

Для збільшення швидкість біодеградації заліза були розроблені Fe-Mn сплави, в яких використовується деформаційне утворення епсілон-мартенситу. Епсілон-мартенсит ділянки якого розподілені в структурі аустеніту, підвищує механічні властивості та прискорює швидкість корозії сплаву [19]. Проте швидкість біодеградації залишається на порядок нижчою у порівнянні зі сплавами на основі Mg. Легування Fe-Mn сплавів паладієм у поєднанні з термічною обробкою додатково підвищує міцність та швидкість корозії завдяки виділенню включень інтерметаліду (Fe, Mn)Pd [20].

Сплави на основі цинку

Перші данні відносно використання цинкових сплавів для біорозчинних імплантів з'явилися впродовж останніх кількох років [3]. Подібно до магнію та заліза, цинк є життєво важливим мікроелементом в організмі людини, входячи до складу багатьох ферментів і інших білків, забезпечуючи оптимальний перебіг обмінних процесів, а також ріст, поділ та функціонування клітин [22]. З цих позицій іони цинку, що виділяються з імпланту при деградації, можуть нормально інтегруватися в метаболічну активність організму, не викликаючи токсичних ефектів.

Електродний потенціал цинку (−0,762 В) є проміжним між магнієм (−2,372 В) та залізом (−0,444 В), отже чистий цинк кородує із сприятливою кінетикою, тобто швидше, ніж залізо, але повільніше за магнієві сплави. Це пов'язано із утворенням пасивуючих шарів на поверхні [22]. Продукти розпаду цинкового сплаву (іони Zn^{2+}) вважаються достатньо біосумісними і навіть такими, що спричиняють протизапальну дію [23]. Сплави на основі цинку мають високу технологічність при виготовленні та обробленні; на відміну від магнієвих сплавів їх можна виплавляти в атмосфері повітря.

В роботі [24] показано можливість контролювати швидкість біодеградації чистого цинку введенням заліза. Добавка 1,3 % заліза вдвічі прискорила корозію цинку внаслідок мікрогальванічного ефекту, викликаного утворенню дельта-фази ($Zn_{11}Fe$). Гістологічні дослідження, проведені по закінченню 14 тижнів після введення імпланту щуру, показали відсутність небажаних системних ефектів в тканинах, безпосередньо прилеглих до імпланту.

Використання імплантів із цинку стримується його низькими механічними властивостями (опір міцності ($\sigma_в$) – 50-140 МПа, відносне подовження (δ) – 0,3-5,8 %) [21]. Наразі активно розробляються цинкові сплави з більш високим комплексом властивостей. Основним напрямком є введення легуючих елементів, що забезпечують твердорозчинне зміцнення, а також утворення зміцнювальних інтерметалідних фаз. В цьому напрямку розроблені сплави різних систем легування: Zn-Mg, Zn-Ca, Zn-Sr, Zn-Al, Zn-Cu, Zn–Al–Mg–Bi, Zn-Li, Zn-Ag, тощо [21]. В двох останніх випадках підвищення міцності забезпечується інтерметалідними з'єднаннями α-$LiZn_4$ [25] і ε-$AgZn_3$, відповідно. Наразі досягнуто такі властивості цинкових сплавів: Zn–5Al ($\sigma_в$=300, δ=16 %), Zn–4Li ($\sigma_в$=440, δ=13,7 %), Zn–7Ag ($\sigma_в$=287, δ=32 %) [21, 26]. Ресурсом підвищення механічних властивостей є термічна обробка, а також холодна пластична деформація.

Заключення. Створення біорозчинних металевих матеріалів для тимчасових імплантів ведеться в напрямках розробки сплавів на основі магнію, на основі заліза та на основі цинку. Ці елементи є важливим для життєдіяльності людини, отже їх розчинення в тілі пацієнта є потенційно безпечним для здоров'я людини. Недоліком сплавів магнію та заліза є їх відповідно висока та низька швидкість

біодеградації у фізіологічних рідинах. Сплави на основі цинку займають проміжну позицію за стійкістю до біодеградації і в цьому сенсі є найбільш перспективним класом матеріалів, втім, вони мають знижений рівень міцності. Для підвищення комплексу механічних та фізико-хімічних властивостей сплавів всіх трьох груп використовують легування, термічну обробку, а також нанесення захисних покриттів.

Перспективи подальших досліджень в цьому напрямку полягають у проведенні тривалих клінічних досліджень і аналізі їх результатів для доведення безпечності для людини розроблених біорозчинних матеріалів на основі магнію, заліза і цинку.

References

1. Niinomi M, Nakai M, Hieda J. Development of new metallic alloys for biomedical applications. *Acta Biomater*. 2012; 8: 3888–903. PMID: 22765961. DOI: 10.1016/j.actbio.2012.06.037
2. Ibrahim MZ, Sarhan AAD, Farazila Y, Hamdi M. Biomedical materials and techniques to improve the tribological, mechanical and biomedical properties of orthopedic implants – A review article. *J Alloys Compd.* 2017; 15: 636-7. DOI: 10.1016/j.jallcom.2017.04.231
3. Muhammad Imran Rahim, Sami Ullah, Mueller PP. Advances and challenges of biodegradable implant materials with a focus on magnesium-alloys and bacterial infections. *Metals*. 2018; 8(7): 532. DOI: 10.3390/met8070532
4. Chen C-H, Shyu VB-H, Chen Y-C, Liao H-T, Liao C-J, Chen C-T. Reinforced bioresorbable implants for craniomaxillofacial osteosynthesis in pigs. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2013; 51(8): 948–52. DOI: 10.1016/j.bjoms.2013.07.011
5. Chakraborty PB, Al-Saadi S, Choudhary L, Eslami Harandi S, Singh R. Magnesium Implants: Prospects and Challenges. *Materials (Basel).* 2019 Jan; 12(1): 136. PMID: 30609830. DOI: 10.3390/ma12010136
6. Chernyy VN, Yatsun EV, Golovakha ML, Shalomeev VA. Novyy rastvorimyy splav na osnove magniya dlya primeneniya v travmatologii [New soluble magnesium-based alloy for use in traumatology]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*. 2016; 4: 26-33. [Russian]
7. Gu XN, Li N, Zhou WR, Zheng YF, Zhao X, Cai QZ, et al. Corrosion resistance and surface biocompatibility of a microarc oxidation coating on a Mg–Ca alloy. *Acta Biomater*. 2011; 7: 1880–9. PMID: 21145440. DOI: 10.1016/j.actbio.2010.11.034
8. Kannan MB, Raman RKS. Evaluating the stress corrosion cracking susceptibility of Mg–Al–Zn alloy in modified-simulated body fluid for orthopaedic implant application. *Scripta Mater*. 2008; 59: 175–8. DOI: 10.1016/j.scriptamat.2008.03.001
9. Li J, Song Y, Zhang S, Zhao C, Zhang F, Zhang X, et al. In vitro responses of human bone marrow stromal cell to a fluoridated hydroxyapatite coated biodegradable Mg–Zn alloy. *Biomaterials.* 2010; 31: 5782–8. PMID: 20452668. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.04.023
10. Wang HX, Guan SK, Wang X, Ren CX, Wang LG. In vitro degradation and mechanical integrity of Mg–Zn–Ca alloy coated with Ca-deficient hydroxyapatite by the pulse electrodeposition process. *Acta Biomater*. 2010; 6: 1743–8. PMID: 20004746. DOI: 10.1016/j.actbio.2009.12.009
11. Wang H, Zhao C, Chen Y, Li J, Zhang X. Electrochemical property and in vitro degradation of DCPD-PCL composite coating on the biodegradable Mg–Zn alloy. *Mater Lett*. 2012; 68: 435–8. DOI: 10.1016/j.matlet.2011.11.029
12. Nayak TR, Andersen H, Makam VS, Khaw C, Bae S, Xu X, et al. Graphene for controlled and accelerated osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *ACS Nano*. 2011; 5: 4670–8. PMID: 21528849. DOI: 10.1021/nn200500h
13. Gao F, Xu C, Hu H, Wang Q, Gao Y, Chen H, Guo Q, Chen D, Eder D. Biomimetic synthesis and characterization of hydroxyapatite/graphene oxide hybrid coating on Mg alloy with enhanced corrosion resistance. *Mater Lett*. 2015; 138: 25–8. PMID: 31658682. DOI: 10.3390/nano9101435
14. Gonzalez S, Pellicer E, Frnell J, Blanquer A, Barrios L. Improved mechanical performance and delayed corrosion phenomena in biodegradable Mg–Zn–Ca alloys through Pd-alloying. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2012; 6: 53–62. PMID: 22301173. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2011.09.014
15. Shalomeev V, Aikin N, Chorniy V, Naumik V. Design and examination of the new biosoluble casting alloy of the system Mg–Zr–Nd for osteosynthesis. *Eastern-Evropian Journal of Enterprise Technologies*, 2019; 1(12): 40-8. DOI: 10.15587/1729-4061.2019.157495
16. Peuster M, Wohlsein P, Brugmann M, Ehlerding M, Seidler K, Fink C, Brauer H, Fischer A, Hausdorf G. A novel approach to temporary stenting: Degradable cardiovascular stents produced from corrodible metal-results 6–18 months after implantation into New Zealand white rabbits. *Heart.* 2001; 86: 563–9. PMID: 11602554. DOI: 10.1136/heart.86.5.563.
17. Fagali, N.S.; Grillo, C.A.; Puntarulo, S.; Fernandez Lorenzo de Mele, M.A. Cytotoxicity of corrosion products of degradable Fe-based stents: Relevance of pH and insoluble products. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2015; 128: 480-8. PMID: 25797480. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2015.02.047.

18. Mueller PP Arnold S Badar M Bormann D Bach FW Drynda A, Meyer-Lindenberg A, Hauser H, Peuster M. Histological and molecular evaluation of iron as degradable medical implant material in a murine animal model. *J Biomed Mater Res*. A 2012; 100: 2881–9. PMID: 22623368. DOI. 10.1002/jbm.a.34223
19. Hermawan H, Dube D, Mantovani D. Degradable metallic biomaterials: design and development of Fe–Mn alloys for stents. *J Biomed Mater Res A*. 2010; 93:1–11. PMID: 19437432. DOI: 10.1002/jbm.a.32224
20. Schinhammer M, Hanzi AC, Luffler JF, Uggowitzer PJ. Design strategy for biodegradable Fe-based alloys for medical applications. *Acta Biomater.*2010; 6: 1705–13. PMID: 19654056. DOI: 10.1016/j.actbio.2009.07.039
21. Levy GK, Goldman J, Aghion E. The prospects of zinc as a ctructural material for biodegradable implants - A review paper metals. *Metals.* 2017; 7(10): 402. DOI: 10.3390/met7100402
22. Liu X, Sun J, Qiu K, Yang Y, Pu Z, Li L, Zheng Y. Effects of alloying elements (Ca and Sr) on microstructure, mechanical property and in vitro corrosion behavior of biodegradable Zn–1.5 Mg alloy. *J Alloys Compd*. 2016; 664: 444–52. DOI: 10.1016/j.jallcom.2015.10.116
23. Bowen PK, Drelich J, Goldman J, Zinc exhibits ideal physiological corrosion behavior for bioabsorbable stents. *Adv Mater*. 2013; 25: 2577–82. DOI: 10.1002/adma.201300226
24. Kafri A, Ovadia S, Goldman J, Drelich J, Aghion Eli. The suitability of Zn–1.3%Fe alloy as a biodegradable implant material. *Metals.* 2018; 8(3): 153. DOI: 10.3390/met8030153
25. Zhao S, Seitz J-M, Eifler R, Maier HJ, Guillory RJ, Earley EJ, Drelich A, Goldman J, Drelich JW. Zn-Li alloy after extrusion and drawing: Structural, mechanical characterization, and biodegradation in abdominal aorta of rat. *Mater Sci Eng C*. 2017; 76: 301–12. DOI:10.1016/j.msec.2017.02.167
26. Sikora-Jasinska M, Mostaed E, Mostaed A, Beanland R, Mantovani D, Vedani M. Fabrication, mechanical properties and in vitro degradation behavior of newly developed ZnAg alloys for degradable implant applications. *Mater Sci Eng C*. 2017; 77: 1170–81. DOI: 10.1016/j.msec.2017.04.023

УДК 669.01/.09

БИОРАСТВОРИМЫЕ СПЛАВЫ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ИМПЛАНТОЛОГИИ

Ефременко В. Г.

Резюме. В обзорной статье описаны современные направления разработки некоторых групп металлических биоматералов для применения в имплантологии при изготовлении биорастворимых (временных) имплантов. К таким материалам выдвигают требования по биосовместимости, прочности и скорости биодеградации (растворения) в физиологической среде.

Показано, что биорастворимые металлические материалы подразделяются на сплавы на основе магния, сплавы на основе железа и сплавы на основе цинка. Эти сплавы могут иметь существенные преимущества, поскольку магний, железо и цинк входят в число элементов, жизненно важных для деятельности организма человека, следовательно, их растворение в теле пациента потенциально безопасно для здоровья при выведении их избытка из организма.

Каждый из перечисленных металлов имеет собственные недостатки, связанные с определенными физико-химическими свойствами; устранение этих недостатков ставят целью при разработке соответствующих сплавов с улучшенными характеристиками. Магний имеет слишком высокую скорость растворения и нестабильность механических свойств, которые улучшают за счет легирования (разработкой сплавов Mg-Y-РЗМ-Zr, Mg-Al-Zn, Mg-Al-Zn-Mn, Mg-Li-Al-РЗМ-Mn и т.д.) и нанесения различных защитных покрытий (гидроксиапатит, биополимеры и т.д.). На данный момент уже разработаны и апробированы первые торговые марки имплантов, изготовленных из магниевых сплавов. Для железа характерна слишком низкая скорость биодеградации.

Повышенная коррозионная стойкость железа вызывает его накопление в организме с удаленным отрицательным эффектом. Скорость биодеградации железа повышают легированием, например, введением палладия (образует интерметаллиды), или марганца (вызывает деформационное образование эпсилон-мартенсита). Установлено, что цинк имеет приемлемую скорость биодеградации, но отличается низкими механическими свойствами. Для их повышения к цинку вводят легирующие элементы (Zn-Mg, Zn-Fe, Zn-Ca, Zn-Sr, Zn-Al, Zn-Cu, Zn-Al-Mg-Bi, Zn-Li, Zn-Ag) и применяют термическую обработку и холодную пластическую деформацию. В статье описаны основные технологические подходы к улучшению комплекса свойств металлических материалов для биорастворимых имплантов.

Ключевые слова: биорастворимый имплант, магний, железо, цинк, сплав, биодеградация, прочность.

UDC 669.01/.09

Biodegradable Alloys for Implantology

Efremenko V. G.

Abstract. The review article describes the current trends in the development of some groups of metal biomaterials used in implantology for the manufacture of biodegradable (temporary) implants. The "biodegradation" concept is that implants are not intended for long-life application to be gradually dissolved in human body.

There are requirements for such materials which are biocompatibility, strength and rate of biodegradation (dissolution) in a physiological environment. It is shown that biodegradable metallic materials are divided into magnesium alloys, iron alloys and zinc alloys. These alloys can have significant benefits because magnesium, iron, and zinc are among the elements vital for human wellbeing, so dissolving them in patient body is potentially safe for health when removing excess from the body.

Each of the listed metals has its own disadvantages related to certain physical and chemical properties; the elimination of these disadvantages is aimed at the development of suitable alloys with improved performance. Magnesium has a very high dissolution rate and instability of mechanical properties that are improved by doping (Mg – Y – REM – Zr, Mg – Al – Zn, Mg – Al – Zn – Mn, Mg – Li – Al – RZM – Mn, etc.) and by deposition of different coatings with protective abilities such as ceramics (Al_2O_3), hydroxyapatite, biodegradable polymers (PGA, PLLA, PDLA, PHA), sylane, graphene and its derivatives, composite "ceramics/biopolymer, etc.

Trademarks of implants made of Mg-based alloys have already been developed and tested. The iron is characterized by too low biodegradation rate. Increased corrosion resistance of iron causes its accumulation in human body with a prolonged negative effect. The rate of iron biodegradation is increased by doping, for example, the introduction of palladium (forms intermetallides), or manganese (causes deformation of epsilon-martensite). Zinc has been found to have an acceptable rate of biodegradation, but it has low mechanical properties. To increase the properties, alloying elements (Zn – Mg, Zn – Fe, Zn – Ca, Zn – Sr, Zn – Al, Zn – Cu, Zn – Al – Mg – Bi, Zn – Li, Zn – Ag) are added into zinc; the proper heat treatment and cold plastic deformation are applied also. It is concluded that among the biodegradable materials only magnesium-based alloys are already commercialized to be widely proved in extended clinic trials. The article describes the main technological approaches to improving the complex properties of metallic materials for biodegradable implants.

Keywords: biodegradable implant, magnesium, iron, zinc, alloy, biodegradation, strength.

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.

Стаття надійшла 24.12.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.058
УДК 616.12-053.2:615.835

Крайник Т. М., Стародубцев С. Г.

ОСОБЛИВОСТІ ПОБУДОВИ ПРОГРАМ ОЗДОРОВЧИХ ЗАНЯТЬ У ДІТЕЙ З ПОРУШЕННЯМИ СЕРЦЕВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна
tanushakrainyk97@gmail.com

На основі аналізу вітчизняної та зарубіжної літератури встановлено основні показники функціонального стану дітей з порушеннями серцевої діяльності, за якими на сучасному етапі будуються програми фізичної реабілітації та визначається безпечний рівень фізичного навантаження. Пошукові дослідження проводилися в PubMed та Google Scholar і дали загалом 9 досліджень, опублікованих між 2015 та 2019 роками. Кількість залучених пацієнтів у даних публікаціях коливалася в межах 6-1265. З 9 досліджень 4 було віднесено до категорії неконтрольованих досліджень, де не використовувалась група порівняння, що свідчить про низьку достовірність отриманих даних. У ході аналізу встановлено, що найпоширенішими показниками, за якими слідкують за функціональним станом дітей є частота серцевих скорочень та артеріальний тиск, та їх зміна під час тестів з фізичним навантаженням (використовується в 66,6% досліджень). Як тести з фізичним навантаженням використовувались Гарвардський степ-тест, тредміл-тест, тест 6-хвилинної ходьби, індекс Шаповалової. Лише в 33,3% досліджень використовувались показники ЕКГ і в 22,2% – Ехо-КГ. Також, в 22,2% досліджень проводили анкетування визначення рівня стану здоров'я, наявності та вираженості симптомів захворювання, визначали об'єм споживаного кисню (V_{O2}), індекс Кердо та ін. Програми фізичної реабілітації, складені на основі визначених показників дуже відрізнялись, тривалість їх варіювала від 12 днів до 1 року, однак майже у всіх програмах зазначалась кількість тренувань – 2-3 рази на тиждень (відповідно до рекомендацій ВООЗ). Враховуючи нинішні непереконливі докази та обмежену літературу, подальше вивчення безпечного рівня фізичного навантаження для дітей із порушеннями серцевої діяльності без використання тестів з максимальним навантаженням є необхідним. Також визначено потребу у використанні методів діагностики, які будуть відображати роботу функціональних систем організму дітей, та дозволять прогнозувати реакцію адаптації або компенсації організму на фізичні навантаження і на основі цього будувати програми реабілітації.

Ключові слова: порушення серцевої діяльності, фізична реабілітація, функціональна діагностика.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до теми НДР «Розробка та реалізація інноваційних технологій та корекція функціонального стану людини при фізичних навантаженнях в спорті та реабілітації», № державної реєстрації 0117U007145.

Вступ. Порушення серцевої діяльності можуть бути викликані безпосередньо серцевою недостатністю (СН), можуть бути пов'язані з іншими серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), або не пов'язані з ССЗ. Етіологія серцевої недостатності у дітей 0-17 років варіюється за регіонами: у країнах із низьким рівнем доходу причиною серцевої недостатності є переважно інфекція нижніх дихальних шляхів та важка анемія, а в країнах із високим рівнем доходу основними причинами є кардіоміопатії та вроджені хвороби серця [1]. В Україні станом на 2017 рік рівень захворюваності дітей 0-17 років на хвороби системи кровообігу та уроджені аномалії (вади розвитку) склав 2983 осіб на 100 000 осіб що, складає 2,9% [2].

Поширеність розвитку серцевої недостатності у дітей обумовлює необхідність впровадження оздоровчих занять для поліпшення функціонального стану дітей та підвищення адаптаційних можливостей їх організму.

Для попередження розвитку серцевої недостатності та при наявності вже сформованих порушень серцевої діяльності такими установами, як Канадське товариство фізіології фізичних вправ (CSEP), Американський коледж спортивної медицини (ACSM) та Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), було встановлено керівні принципи рухової активності, спрямовані на всі вікові групи, включаючи дітей, підлітків та дорослих. Дітям у віці 5-17 років рекомендується виділяти щонайменше 60 хвилин на рухову активність середньої та енергійної інтенсивності (MVPA) щодня, і чітко вказують на те, що більший обсяг рухової активності пов'язаний з більшою користю для здоров'я [3].

Дані огляду програм тренувань з фізичними вправами у дітей з порушеннями серцевої діяльності показали, що більшість досліджень було зосереджено на 12-тижневих тренувальних програмах, причому заняття проводилися 3 рази на тиждень, а інтенсивність тренувань встановлювалась в основному в відсотках від максимальної частоти серцевих скорочень. Дані систематичного огляду в значній мірі показали позитивну зміну основних результатів після періоду навчання і не повідомлялося про негативні результати. У більшості досліджень участь у програмі занять фізичними вправами була безпечною та покращувала адаптаційні можливості дітей. Однак, дані про довгострокові результати обмежені і вимагають подальшого вивчення [3, 4].

Мета роботи – встановити особливості побудови програми фізичної реабілітації дітей з порушеннями серцевої діяльності та виокремити показники, за якими можна визначити безпечний рівень фізичного навантаження, на основі ґрунтовного аналізу вітчизняної та зарубіжної літератури.

Матеріал та методи дослідження. Аналіз літератури проводився на основі наукових публікацій, розміщених на PubMed та Google Scholar. Вся література, включена до цього дослідження, була опублікована між 2015 та 2019 роками. Пошукові дослідження дали в цілому 9 досліджень щодо особливостей побудови програми реабілітації на основі визначених функціональних показників, опублікованих між 2015 та 2019 роками. Кількість пацієнтів, які брали участь у цих дослідженнях, становила від 6 до 1265. Тривалість курсу реабілітації варіювала від 12-21 дня (на санаторно-курортному етапі) до 1 року. Також було визначено види наукових досліджень, які вказують на рівень достовірності результатів проаналізованих праць.

Результати дослідження. Встановлено, що серед дітей з порушеннями серцевої діяльності оздоровчі тренування будуються за принципом FITT (F – Frequency of exercise (частота тренувань), I – Intensity of exercise (інтенсивність тренувань), T – Time, amount of exercise (кількість тренувань); T – Type of exercise (вид тренування)). На основі досліджень у педіатричних хворих надаються наступні пропозиції щодо використання фізичних вправ [5]:

1. Аеробні вправи: відповідають чинним рекомендаціям рухової активності для здорових дітей. Рекомендується прогресування тривалості фізичних вправ, зростання кількості тренувань до 7 разів на тиждень, інтенсивність від легкої до помірної/високої інтенсивності (MVPA) (40-85% від максимального споживання кисню (МСК)); зростання тривалості тренувань до 60 хв./заняття. Тип тренувань – заняття аеробікою (наприклад, біг, їзда на велосипеді, танці). Дітям з деякими специфічними дефектами, вродженими вадами серця (ВВС) рекомендується обмежувати аеробні вправи низькою та середньою інтенсивністю (а не MVPA).

2. Високоінтенсивні інтервальні тренування (ВІТ) (вправи анаеробного характеру): Жодні дослідження не вивчали безпеку та ефективність ВІТ або анаеробних тренувань у педіатричних пацієнтів із ВВС. Таким чином, слід уникати інтервальних тренувань з високою інтенсивністю, поки не з'являться подальші дані.

3. Тренування з опором: Силові тренування із низькою та середньою інтенсивністю є безпечними для більшості пацієнтів із ВВС (максимальна кількість повторень вправ складає 10-15, з меншим опором). Силові тренування високої інтенсивності не вивчалася серед даного контингенту, і це може підвищити ризик травм і викликати підвищення артеріального тиску, знизити серцевий викид та викликати брадикардію у деяких пацієнтів із ВВС. У цій групі слід уникати силових тренувань з високою інтенсивністю, поки не будуть доступні подальші дослідження. Рекомендована кількість занять – 2-3 рази на тиждень, інтенсивність – зростаюча від низької до помірної (40-70% від макс. робочого навантаження); під час тренування виконують 1-2 підходи по 8-15 повторень. Тип тренувань – вправи з власною вагою тіла, низьким опором, контрольованим використанням вагів.

4. Тренування гнучкості: Динамічні вправи на розтягнення були включені як складова численних досліджень (наприклад, розминка перед аеробними або вправами з опором), тому діти з ВВС можуть безпечно використовувати тренування на розвиток гнучкості. Однак є мало доказів щодо переваг використання специфічних для хвороби тренувань з гнучкості. Рекомендована кількість занять – 2 рази на тиждень, інтенсивність – не визначено; тривалість заняття – 15-20 хв. Тип тренувань – йога, стретчінг.

Sarah L. West та ін. було запропоновано концепцію використання фізичних вправ як ліків, що їх можна застосовувати залежно від дози (подібно до фармацевтичних препаратів), щоб позитивно вплинути на результати здоров'я людей з хронічними захворюваннями [3]. На **рис. 1** зображена план-схема використання вправ як лікарських засобів серед дітей з хронічними захворюваннями.

М. Чеховською [6] було запропоновано програму фізичної реабілітації для дітей шкільного віку з хронічною серцевою недостатністю, схема побудови якої зображена на **рис. 2.**

Також було проаналізовано 9 досліджень щодо визначення функціонального стану організму дітей, основних показників, за якими можна встановити

безпечний рівень фізичного навантаження та скласти програму фізичної реабілітації. Дослідження, включені до цього огляду, зведені в **таблицю 1**.

Обговорення. Проаналізовані дослідження щодо оцінки функціонального стану у дітей з порушеннями серцевої діяльності та побудови програм фізичної реабілітації для даного контингенту за класифікацією виявились або неконтрольованими (без використання контрольних груп) (n=4), або ретроспективними (поділ на групи відбувався після збору необхідних даних, після проведення дослідження) (n=4). Одне дослідження можна віднести до когортного дослідження і одне до такого, в якому використовувався метод поперечного зрізу.

Під час дослідження Voss C. та ін. [8], було визначено достовірність, надійність використання опитувальника фізичної активності для дітей (PAQ-C) та підлітків (PAQ-A) із вродженими вадами серця.

У дослідженні Пшеничної Е. А., [10] адаптаційний резерв міокарда оцінювали на підставі визначення рівня толерантності до фізичного навантаження (ФН), хронотропного індексу, типу реакції гемодинаміки на ФН, часу відновлення частоти серцевих скорочень (ЧСС) і артеріального тиску (АТ) в періоді реституції. Пробу з дозованим ФН проводили за допомогою тредміл-тесту (ТТ) за модифікованим протоколом Брюса.

В. П. Татаурова та Л. В. Єлісєєва [11] у дослідженні створили комплекс санаторно-курортного лікування дітей, що включав охоронний санаторний режим, щадно-тонізуючий кліматичний і руховий режими з проведенням лікувальної фізкультури, за показаннями – ручного масажу комірцевої

Рис. 1. План-схема використання вправ як лікарських засобів та пропозиції щодо реабілітації дітей з хронічними захворюваннями [3]

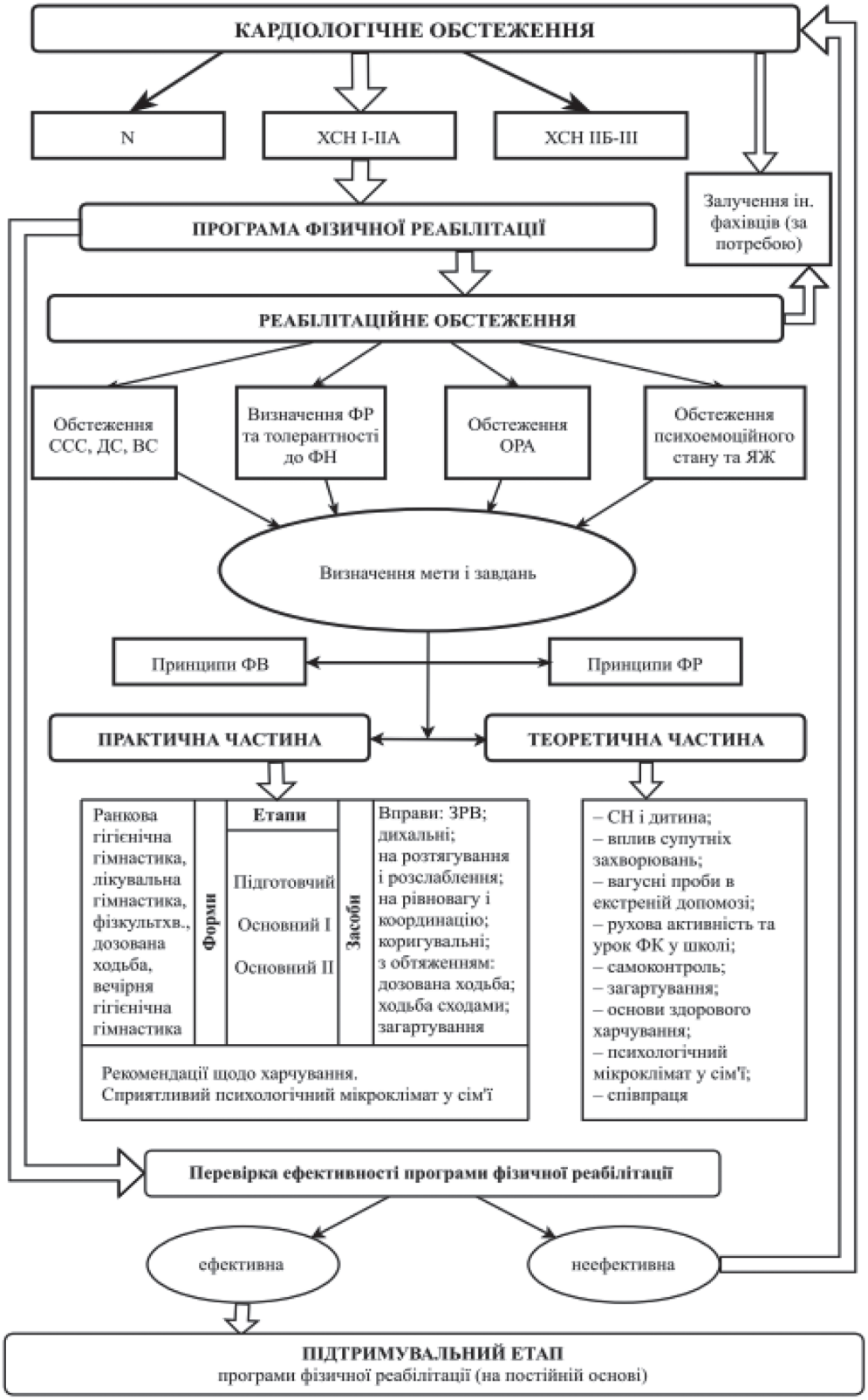

Рис. 2. Схематичне зображення програми фізичної реабілітації для дітей шкільного віку з ХСН I–IIA стадій: N – норма; ХСН – хронічна серцева недостатність; ССС – серцево-судинна система; ДС – дихальна система; ВС – вегетативна система; ФР – визначення фізичного розвитку, принципи фізичної реабілітації; ФН – фізичне навантаження; ОРА – опорно-руховий апарат; ЯЖ – якість життя; ФВ – фізичне виховання; ЗРВ – загальнорозвиваючі вправи; ФК – фізична культура [6]

Таблиця 1 – Результати огляду досліджень

Автори	Класифікація	Результати	Висновки
Banks L., et al. 2017 [7]	Когортне дослідження	Оцінювався рівень фізичної активності від помірної до енергійної інтенсивності (MVPA, за допомогою акселерометрії), відсоткове прогнозоване пікове споживання кисню (V_{O2}, серцево-легеневий тест з навантаженням), відсоткові показники загальних рухових навичок (тест на визначення рівня розвитку загальних рухових навичок) та самоефективність (дитяче самосприйняття адекватності та схильності до фізичних навантажень (шкала CSAPPA). Хворі на ВВС (n=137, віком 4-12 років) включали дітей з відшкодованим дефектом міжпередсердної перегородки (n=31, MVPA=454±246 хв/тиждень), транспозицією великих артерій після операції артеріального перемикання (n = 34, MVPA=423±196 хв/тиждень), тетрадою Фалло після первинного відновлення (n=37, MVPA=389±211 хв/тиждень) або одиночний шлуночок після операції Фонтана (n=35, MVPA= 405±256 хв/тиждень). MVPA не відрізнявся суттєво між групами ВВС (p=0,68). Вища MVPA була пов'язана з більш високим відсотковим прогнозованим піковим споживанням кисню V_{O2}, та вищою самоефективністю. Після сортування даних за віком, статтю та сезонністю тестування асоціацій з типом ВВС виявлено не було	Вища MVPA не була пов'язана з рівнем розвитку загальних рухових навичок (p = 0,92). Не було виявлено суттєвої кореляції між типом ВВС та прогнозованим піковим споживанням кисню самоефективністю та рівнем розвитку загальних рухових навичок (p>0,05 для всіх). Більша MVPA була пов'язана з більш високою працездатністю та самоефективністю, але не рівнем розвитку загальних рухових навичок
Voss C., et al. 2017 [8]	Ретроспективне дослідження	Під час дослідження визначалась достовірність, надійність використання опитувальника фізичної активності для дітей (PAQ-C) та підлітків (PAQ-A) із вродженими вадами серця (n=84, віком 13,6 ± 2,9 років, 50% дівчат) з простими (37%), помірними (31%) або важкими вродженими вадами серця (27%), а також після трансплантації серця (6%)). Також діти носили тривісний акселерометр (GT3X + або GT9X) над правим стегном протягом 7 днів. Середня щоденна фізична активність становила 46,9 хв/добу (від 31,6 хв. До 61,8 хв.), і 25% відповідали настановам фізичних навантажень, визначеним як ≥60 хвилин від помірного до енергійного фізичного навантаження на день. Середній показник PAQ становив 2,6. Показники PAQ були суттєво залежали від показників фізичної активності (r=0,44-0,55, всі p<0,01) та сидячої поведінки (r=-0,53, p<0,001). Було визначено, що точка граничної оцінки PAQ дорівнює 2,87	Дійсність та надійність PAQ у дітей та підлітків із ВВС дорівнювала результатам попередніх досліджень серед здорових дітей або була більшою. Тому PAQ може використовуватися для оцінки загального рівня фізичної активності у дітей та підлітків із ВВС
Zöller, David, et al. 2017 [9]	Неконтрольоване дослідження	Було оцінено доцільність програми домашніх занять фізичними вправами у дітей з легеневою артеріальною гіпертензією (ЛАГ). Дев'ять дітей та підлітків (середній вік 15,2 ± 3,8 років) з ЛАГ з низьким рівнем ризику (функціональний клас I та II за ВООЗ) проводили домашні фізичні тренування протягом 16 тижнів. До та після 16 тижнів тренувань проводили серцево-легеневий тест з навантаженням та оцінювали якість життя, пов'язану зі здоров'ям. Обсяг навчання вдома та самопочуття пацієнтів контролювався періодичними телефонними дзвінками та онлайн-анкетами. Тренування в домашніх умовах добре переносилося у всіх пацієнтів, і жодних побічних явищ не траплялося. Після 16 тижнів навчання пацієнти значно покращили свою фізичну здатність (дистанція бігу на біговій доріжці збільшилася з 589,5±153,9 до 747,9± ±209,2 м (p=0,036). Споживання кисню при анаеробному порозі зросло з 1307,8 (±417) до 1406,4 (±418) мл (p=0,028). Хронотропний індекс покращився від 0,77±0,12 до 0,82±0,11 (p = 0,004) і був дещо пов'язаний зі збільшенням дистанції бігу (r=0,62; p=0,07)	Навчання домашнім фізичним вправам можливо для дітей та підлітків з ЛАГ з низьким рівнем ризику і результати цього дослідження свідчать про сприятливий вплив. Однак, встановлено, що необхідні майбутні дослідження, щоб дослідити безпеку та ефективність домашніх занять фізичними вправами для більшої популяції дітей з ЛАГ, включаючи також пацієнтів III або IV функціонального класу

Продовження табл. 1

Автори	Класифікація	Результати	Висновки
Пшенична Е.А., та ін. 2017 [10]	Ретроспективне дослідження	Оцінювались адаптаційні резерви (АР) серцево-судинної системи і було складено програми реабілітації дітей після оперативної корекції ВВС і магістральних судин (МС). Обстежено 47 дітей з ВПС і МС (47,0% хлопчиків, 53,0% дівчаток) у віці від 4 до 17 років без клінічних проявів хронічної серцевої недостатності (ХСН) і гемодинамічних змін за даними допплер-ЕхоКГ. Результати дослідження виявили фізіологічний рівень толерантності до ФН і нормотонічну реакцію гемодинаміки на ФН у 17 (36,2%) дітей. У 30 (63,8%) обстежених констатовано наступні зміни: патологічний тип реакції гемодинаміки на ФН (53,2 осіб), низький хронотропний індекс (63,8%), сповільнене відновлення ЧСС в періоді реституції (42,6%), уповільнене відновлення АТ (12,8%). Причиною припинення проведення ТТ у 25 (53,2%) обстежених були поява скарг на задишку, біль в області серця, втому. Погіршення провідності у вигляді наростання ступеня блокади правої ніжки пучка Гіса мали 8 (17,0%) обстежених, лівої 1 (2,1%) пацієнт. Депресія сегмента ST на 2-4-го ступеня виявлена у 9 (19,5%) дітей	Вивчення АР серцево-судинної системи у дітей, які перенесли оперативну корекцію ВВС і МС, виявило нормальні показники гемодинаміки у 36,2% пацієнтів. Низька кардіореспіраторна витривалість констатована у 63,8% обстежених пацієнтів при відсутності клінічних проявів. У 19,5% дітей виявлені зміни під час тредмілтесту дозволили діагностувати наявність ХСН 1-го ступеня. Отримані дані стали підставою для складання індивідуальних програм реабілітації
Татаурова В. П., Єлісєєва Л. В. 2019 [11]	Неконтрольоване дослідження	Досліджувались діти з малими аномаліями серця (МАС) (n=79, віком 7-15 років з пролапсом мітрального клапана I ступеня (ПМК) – 47 дітей і додаткової хордою лівого шлуночка (ДХЛШ) – 32 дитини), вивчені електрофізіологічні показники міокарда у дітей в динаміці санаторно-курортного лікування. За даними електрокардіографії (ЕКГ) були оцінені функції автоматизму, провідності і процеси реполяризації. При надходженні на санаторно-курортне лікування порушення функції автоматизму було визначено у 59,5% у дітей з ПМК і ДХЛЖ, переважно у вигляді синусової брадикардії і частіше серед дітей з ПМК. Порушення функції провідності зазначалося у 51,4% дітей частіше з ДХЛЖ. Порушення процесів реполяризації міокарда, переважно по задній стінці, зазначалося у 35,1% досліджуваних, і в 1,6 рази частіше серед дітей з ДХЛЖ. Після проведеного комплексного санаторно-курортного лікування зменшувалася кількість дітей з порушенням функції автоматизму (відповідно 59,5% і 50,0% - до і після лікування), переважно серед дітей з ПМК. Рідше реєструвалася синусова тахікардія (відповідно до і після лікування - 25,0% і 16,7%) за рахунок збільшення проявів синусової брадикардії	Поліпшення функції провідності і процесів реполяризації міокарда у дітей обох груп було вираженим. До санаторно-курортного лікування у половини дітей з МАС реєструвалися зміни електрофізіологічних показників міокарда у вигляді порушення функції автоматизму, провідності і у третини – процесів реполяризації. В динаміці лікування електрогенез міокарда поліпшувався у 12,5% дітей
Шашель В. А., Подпоріна Л. А. 2015 [12]	Ретроспективне дослідження	Проводили комплексну оцінку стану здоров'я дітей 7-17 років. Анкетування школярів провели серед 1265 осіб. Проанкетовано 537 (42,5%) осіб - діти 7-11 років, 489 (38,7%) осіб - діти 11-14 років, решта 239 (18,8%) - діти 15-18 років. Було розраховано також такі показники, як індекс Скібінського, індекс Шаповалової, життєвий індексу, визначалась наявність симптомів астеновегетативної дисфункції, симптомів дисфункції серцево-судинної системи і відповідність їх балами. Розроблено програму реабілітації для визначених груп школярів, за якою працювали протягом року	Наприкінці дослідження показники отримані зі значною позитивною динамікою (особливо у школярів 1-ї групи). Ефективність реабілітації склала 92%

Закінчення табл. 1

Автори	Класифікація	Результати	Висновки
Купцов І. М., Купцов А. Ф. 2019 [13]	Неконтрольоване дослідження	Для вивчення ефективності методів адаптивної фізичної культури (АФК) у дітей було проведено дослідження серед 6 дівчат 7-14 років з вадами серця, віднесених до спеціальної медичної групи. Дослідження проводилося протягом 6 місяців. Оцінювався функціональний стан серцево-судинної системи учнів до, під час і після занять АФК, а також проводився порівняльний аналіз отриманих результатів. Методика дослідження включала: 1) вимір ЧСС і АТ; 2) ортостатичну пробу; 3) кліностатичну пробу; 4) вегетативний індекс Кердо; 5) хвилинний об'єм кровообігу; 6) ударний об'єм кровообігу; 7) Гарвардський степ-тест; 8) аеробну гімнастику. За підсумками 6-місячного курсу підвищилася реактивність парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи (показники ортостатичної проби підвищилися на 40% - з 5 до 7 уд/хв). Індекс Кердо наблизився до значень вегетативного рівноваги (знизився на 74% - з 7 до 1,8; вегетативна рівновага (ейтонія) - «0»)	Результати дослідження показали високу ефективність розробленого комплексу лікувальної гімнастики при вадах серця. Поліпшились всі досліджувані показники функціонального стану, а також фізичної підготовленості дітей з вадами серця
Тельнова А. А. 2018 [14]	Неконтрольоване ретроспективне дослідження	Робота заснована на результатах спостереження 73 дітей з вегетативною дисфункцією (ВД) (37 хлопчиків і 36 дівчаток) у віці від 6 до 17 років. Усі діти пройшли обстеження і реабілітаційні заходи (курс – 12-21 день). До вибірки включено дітей з нейроциркуляторною дистонією (НЦД) за кардіальним типом – 43 дитини (58,9%), за гіпотонічним – 10 (13,7%), гіпертонічним – 20 (27,4%). Віковий склад: до 7 років – 5 (6,8%) дітей, 8-11 років – 28 (38,4%) дітей, більшість – у віці 12-17 років 40 (54,8%) дітей. У 47 (64,4%) дітей виявлено малі аномалії серця: аномальні хорди і трабекули лівого шлуночка – у 34 (72,3%) дітей, пролапс мітрального клапана – у 13 (27,7%) дітей. Порушення ритму серця відзначалися у 26 (35,6%) дітей: синусова тахікардія – 11 (42,3%) дітей, синоатріальна блокада 2 ступеня – 8 (30,8%) дітей, синдром укороченого інтервалу PQ - 7 (26,9 %) дітей	На тлі проведених заходів відзначалося поліпшення антропометричних показників, нормалізація картини ЕКГ, зменшення обмеження життєдіяльності (в межах ФК) у 68 (93,2%) дітей. У 5 (6,8%) дітей спостерігався кризовий перебіг ВД: у 3 дітей спостерігався симпатоадреналовий, у 2 дітей – вагоінсулярний криз
Чеховська М. Я. 2017 [6, 15]	Метод поперечного зрізу	Було впроваджено програму фізичної реабілітації для дітей шкільного віку з хронічною серцевою недостатністю I-IIA стадій (n=34). Для оцінки ефективності програми слідкували за динамікою таких показників, як ЧСС, АТ, коефіцієнт економічності кровообігу, індекс Робінсона, адаптаційний потенціал, ЖЄЛ, життєвий індекс, індекс Кердо, коефіцієнт Хільберандта, вегетативний індекс, індекс сутулості та оцінки постави (REEDCO Posture Score Sheet), антропометричні показники, тест 6-хвилинної ходьби з використанням шкали задишки, рівень якості життя. Після повторного обстеження дітей основної групи (43,75%) було виявлено статистично значуще зростання аеробних можливостей; збільшення удвічі відсотка дітей із задовільним адаптаційним потенціалом; поліпшення стану апарату зовнішнього дихання та розвитку самих легень (12,5%); поліпшення переносимості фізичного навантаження тощо	Аналіз проведеного експериментального дослідження виявив статистично значуще поліпшення функціонального стану дітей, їхньої постави, психоемоційного стану та якості життя, а отже, і доцільність застосування запропонованої програми фізичної реабілітації для дітей шкільного віку з ХСН I–IIA стадій

зони, санації вогнищ хронічної інфекції, бальнеотерапії (хлоридні натрієві ванни, 10 г/л, 36-37С °, 15 хвилин, через день, № 8).

В. А. Шашель, Л. А. Подпоріна [12] за симптомами астеновегетативної дисфункції, симптомами дисфункції серцево-судинної системи встановили відповідність їх балами. При сумі балів від 1 до 20 у дітей визначали слабко виражені ознаки СВД і відносили їх до 1-ї групи. Для корекції даного стану призначали реабілітаційні заходи: нормалізація режиму дня, заняття з психологом, відвідування кімнати психологічного розвантаження, фітотерапія,

кисневі коктейлі, ЛФК з урахуванням типів нервової діяльності. При сумі балів від 21 до 30 виявляли наявність вираженого характеру СВД і відносили дітей до 2-ї групи. Для корекції цього стану крім реабілітаційних заходів, рекомендованих для 1-ї групи, призначали гліцин, препарати магнію протягом 1 місяця 2 рази на рік (весна, осінь), фізіотерапевтичне лікування (ФТЛ): електрофорез зі спазмолітиками, масаж комірцевої зони. В учнів, які набрали більше 30 балів, визначали важкий перебіг СВД і відносили їх до 3-ї групи. Дітям, які входили в цю групу, здійснювали амбулаторне лікування у невролога або проводили стаціонарне лікування.

У роботі І. М. Купцова, А. Ф. Купцова [13] заняття АФК проводилися три рази на тиждень у формі традиційного уроку фізичної культури, який включав вступно-підготовчу, основну і заключну частини. Розроблені комплекси спеціальних фізичних вправ застосовувалися в основній частині уроку. Залежно від інтенсивності і обсягу фізичного навантаження, дослідження було поділено на 3 етапи, що проводяться, відповідно, протягом 1-8 тижнів, 9-16 тижні і 17-24 тижні дослідження.

У дослідженні А. А. Тельнової [14] програми будувалися індивідуально, залежно від виду вегетативної дисфункції. Всім дітям проводилася активна кінезіотерапія (щадно-тренуючий режими). ЛФК (індивідуальні, малогрупові заняття) пройшли 73 (100%) дитини. Заняття на тренажерах загального типу – 57 (78,1%) дітей. Пішохідні прогулянки, дозована ходьба (в щадно-тренуючому режимі) проводилася всім дітям – 73 (100%) людини. Пасивна кінезіотерапія призначалася всім дітям. Масаж класичний, рефлекторний отримали 58 (79,5%) дітей. Механотерапія призначалася 15 (20,5%) дітям. Фізіотерапія проводилася всім дітям (не більше 3 процедур за курс). Світлолікування (Біоптрон): 23 (31,5%) дітям. Електролікування: лазеромагнітотерапія проводилася 23 (31,5%) дітям, дарсонваль, електросон – 46 (63%) дітям. Біоритмостимуляція призначалася 11 (15,1%) дітям. Ароматерапія призначалася всім дітям. Психотерапевтична корекція (індивідуальна і групова) проводилася всім дітям з вегетативною дисфункцією.

Встановлено, що особи з безсимптомними проявами клапанної хвороби серця з незначними порушеннями клапанів можуть займатися всіма видами змагальних видів спорту, тоді як ті, хто має ураження середньої тяжкості, можуть інтенсивно займатися фізичними вправами, якщо фізичний навантажувальний тест з урахуванням відповідних фізичних навантажень виявляє хорошу функціональну працездатність без ішемії міокарда, гемодинамічних порушень або аритмії. Існує зв'язок між пролапсом мітрального клапана та раптовою серцевою смертю у загальної популяції [16].

Заключення. В ході дослідження було встановлено, що найпоширенішими показниками, за якими слідкують за функціональним станом дітей є частота серцевих скорочень та артеріальний тиск, та їх зміна під час тестів з фізичним навантаженням (використовується в 66,6% досліджень). В якості тестів з фізичним навантаженням використовувались Гарвардський степ-тест, тредміл-тест, тест 6-хвилинної ходьби, індекс Шаповалової. Лише в 33,3% досліджень використовувались показники ЕКГ і в 22,2% – Ехо-КГ. Також, в 22,2% досліджень проводили анкетування визначення рівня стану здоров'я, наявності та вираженості симптомів захворювання, визначали об'єм споживаного кисню (V_{O2}), індекс Кердо та ін. Програми фізичної реабілітації, складені на основі визначених показників також дуже відрізнялись, тривалість їх варіювала від 12 днів до 1 року, однак майже у всіх програмах зазначалась кількість тренувань – 2-3 рази на тиждень. У деяких дослідженнях, окрім вправ, додатково використовували інші засоби фізичної реабілітації, такі як нормалізація режиму дня, масаж комірцевої зони, бальнеотерапія, фітотерапія, кисневі коктейлі, електрофорез зі спазмолітиками, світлолікування, електросон та ін.

Результати дослідження вказують на різноманітність використовуваних показників та відсутність безпечних варіантів визначення потрібної дози, інтенсивності фізичного навантаження. Встановлення інтенсивності тренувань за відсотком від максимальної ЧСС є небезпечним, оскільки таке тестування може привести до небажаних наслідків (ішемії міокарду, запаморочення, значного порушення серцевого ритму, викликати неадекватну реакцію організму, та навіть привести до смерті).

Перспективами подальших досліджень є визначення безпечного рівня фізичного навантаження для дітей із порушеннями серцевої діяльності без використання тестів з максимальним навантаженням. Також слід використовувати методи діагностики, які будуть відображати роботу функціональних систем організму дітей, та дозволять прогнозувати реакцію адаптації або компенсації організму на фізичні навантаження і на основі цього будувати програми реабілітації.

References

1. Shaddy RE, George AT, Jaecklin T, Lochlainn EN, Thakur L, Agrawal R., et al. Systematic literature review on the incidence and prevalence of heart failure in children and adolescents. *Pediatr Cardiol*. 2018; 39: 415–36.

2. *Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy*. Zaklady okhorony zdorov'ya ta zakhvoryuvanist naselennya Ukrainy u 2017 rotsi. Statystychnyi byuleten [Internet]. Ofitsiynyi sayt Derzhavnoi sluzhby statystyky Ukrainy. 2017. [Ukrainian]. [cited 2020 Jan 4]. Available from: http://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2018/zb/06/zb_zoz_17.pdf
3. West SL, Banks L, Schneiderman JE, Caterini JE, Stephens S, White G, et al. Physical activity for children with chronic disease; a narrative review and practical applications. *BMC Pediatr*. 2019; 19(1): 12.
4. Takken T, Giardini A, Reybrouck T, Gewillig M, Hövels-Gürich H, Longmuir P, et al. Recommendations for physical activity, recreation sport, and exercise training in paediatric patients with congenital heart disease: a report from the Exercise, Basic & Translational Research Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the European Congenital Heart and Lung Exercise Group, and the Association for European Paediatric Cardiology. *European journal of preventive cardiology*. 2012; 19: 1034-65.
5. Duppen N, Takken T, Hopman, MT, en Harkel AD, Dulfer K, Utens EM, et al. Systematic review of the effects of physical exercise training programmes in children and young adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 1779–87.
6. Chekhovska M. Prohrama fizychnoi reabilitatsiyi dlya ditey shkilnoho viku z khronichnoyu sertsevoyu nedostatnistyu. *Fizychna aktyvnist, zdorov'ya i sport*. 2017; 1(27): 55-64. [Ukrainian]
7. Banks L, Rosenthal S, Manlhiot C, Fan CS, McKillop A, Longmuir PE, et al. Exercise capacity and self-efficacy are associated with moderate-to-vigorous intensity physical activity in children with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2017; 38: 1206-14. doi: 10.1007/s00246-017-1645-2
8. Voss C, Dean PH, Gardner RF, Duncombe SL, Harris KC. Validity and reliability of the Physical Activity Questionnaire for Children (PAQ-C) and Adolescents (PAQ-A) in individuals with congenital heart disease. *PLoS One*. 2017; 12(4): e0175806. doi:10.1371/journal.pone.0175806
9. Zöller D, Siaplaouras J, Apitz A, Bride P, Kaestner M, Latus H, et al. Home exercise training in children and adolescents with pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Pediatric cardiology*. 2017; 38(1): 191-8.
10. Pshenichnaya EA, Tonkikh NA, Bordyugova EV, Dubovaya AV. Sostavlenie programmy reabilitatsii detey s korrigirovannymi vrozhdennymi porokami serdtsa s pomoshchyu proby s dozirovannoy fizicheskoy nagruzkoy. *CardioSomatika*. 2017; 8(1): 65-6. [Russian]
11. Tataurova VP, Eliseeva LV. Dinamika nekotorykh elektrofiziologicheskikh pokazateley miokarda u detey s malymi anomaliyami serdtsa na sanatorno-kurortnom etape lecheniya. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2019; 25(1): 125. [Russian]
12. Shashel VA, Podporina LA. Optimizatsiya reabilitatsii detey s sindromom vegetativnoy distonii v usloviyakh obshcheobrazovatelnykh uchrezhdeniy. *Meditsinskiy vestnik severnogo Kavkaza*. 2015; 10(1(37)): 36- 9. [Russian]
13. Kuptsov IM, Kuptsov AF. Adaptivnaya fizicheskaya kultura v korrektsii sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy detey v spetsialnoy meditsinskoy gruppy. *Sovremennye problemy fizicheskogo vospitaniya i bezopasnosti zhiznedeyatelnosti v sisteme obrazovaniya*. 2019; 2019: 37-40. [Russian]
14. Telnova AA, Sambuk VV. Meditsinskaya reabilitatsiya detey s vegetativnoy disfunktsiey v uchrezhdenii zdravookhraneniya «Gomelskaya oblastnaya detskaya bolnitsa meditsinskoy reabilitatsii». *Problemy i perspektivy razvitiya sovremennoy meditsiny*. 2018; 2018: 1168-9. [Russian]
15. Chekhovska MYa. Efektyvnist zastosuvannya prohramy fizychnoi reabilitatsiyi dlya ditey shkilnoho viku z khronichnoyu sertsevoyu I-II A stadiy. *Fizychna aktyvnist, zdorov'ya i sport*. 2017; 2(28): 60-8. [Ukrainian]
16. Gati S, Malhotra A, Sharma S. Exercise recommendations in patients with valvular heart disease. *Heart.* 2019; 105: 106-10.

УДК 616.12-053.2:615.835

ОСОБЕННОСТИ ПОСТРОЕНИЯ ПРОГРАММ ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫХ ЗАНЯТИЙ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Крайнык Т. М., Стародубцев С. Г.

Резюме. На основе анализа отечественной и зарубежной литературы было определено основные показатели функционального состояния детей с нарушениями сердечной деятельности, по которым на современном этапе строятся программы физической реабилитации и определяется безопасный уровень физической нагрузки. Поисковые исследования проводились в PubMed и Google Scholar и дали в общей сложности 9 исследований, опубликованных между 2015 и 2019 годами. Количество исследуемых пациентов колебалось в пределах 6–1265. Из 9 исследований 4 были отнесены к категории неконтролируемых исследований, где не использовалась группа сравнения, что свидетельствует о низкой достоверности полученных данных. В ходе исследования было установлено, что наиболее распространенными показателями, по которым следят за функциональным состоянием детей были частота сердечных сокращений и артериальное давление, и их изменение во время тестов с физической нагрузкой (используется в 66,6% исследований). В качестве тестов с физической нагрузкой использовались Гарвардский степ-тест, тредмил-тест, тест 6-минутной ходьбы, индекс Шаповаловой. Только в 33,3% исследований

использовались показатели ЭКГ и в 22,2% - Эхо-КГ. Также, в 22,2% исследований проводили анкетирование определения уровня состояния здоровья, наличия и выраженности симптомов заболевания, определяли объем потребляемого кислорода (V_{O2}), индекс Кердо и др. Программы физической реабилитации, составленные на основе определенных показателей, также очень отличались, продолжительность их варьировала от 12 дней до 1 года, однако почти во всех программах указывалась количество тренировок – 2-3 раза в неделю (согласно рекомендациям ВООЗ). Учитывая нынешние неубедительные доказательства и ограниченную литературу, дальнейшее изучение безопасного уровня физической нагрузки для детей с нарушениями сердечной деятельности без использования тестов с максимальной нагрузкой является необходимым. Также установлена необходимость в использовании методов диагностики, которые будут отражать работу функциональных систем организма детей, и позволят прогнозировать реакцию адаптации или компенсации организма на физические нагрузки и на основе этого строить программы реабилитации.

Ключевые слова: нарушения сердечной деятельности, физическая реабилитация, функциональная диагностика.

UDC 616.12-053.2:615.835

Features of Building a Wellness Training Programs for Children with Disorders of Cardiac Activity

Krainyk T., Starodubtsev S.

Abstract. The main indicators of the functional state of children with cardiac disorders were determined based on the analysis of the domestic and foreign literature.

The purpose of the work was to find the peculiarities of building a program of physical therapy for children with cardiac disorders and to distinguish indicators for determining a safe level of physical activity, based on a thorough analysis of domestic and foreign literature.

At the present stage, according to these indicators, physical therapy programs are being built and a safe level of physical activity is determined. The search studies were conducted in PubMed and Google Scholar and yielded a total of 9 studies published between 2015 and 2019. The number of studied patients ranged from 6-1265. Types of scientific research were also identified, which indicate the level of reliability of the analyzed works results. Four of the nine studies were categorized as uncontrolled studies, where no comparison group was used, indicating a low reliability of the data obtained.

The study showed that the most common indicators for monitoring the functional state of children were heart rate and blood pressure, and their change during exercise tests (used in 66.6% of studies). The Harvard steppe test, the treadmill test, the 6-minute walk test, and the Shapovalova index were used as the physical activity tests. Electrocardiography indicators were used in 33.3% of studies and Echocardiography was used in 22.2%. Moreover, questionnaires were conducted in 22.2% of the surveys to determine the level of health status, the presence and severity of symptoms of the disease.

The amount of oxygen consumed (V_{O2}), the Kerdo index and many others were determined. Physical therapy programs based on certain indicators were also very different, their duration varied from 12 days to 1 year. However, in almost all programs the number of trainings was 2-3 times a week (according to World Health Organisation recommendations).

Conclusion. Taking into account the current inconclusive evidence and limited literature, further study of the safe level of exercise for children with cardiac activity disorders without the use of maximal exercise tests is necessary. There is also a need to use diagnostic methods that will reflect the functioning of functional systems of the children's organism. All these features will allow to predict the response of the adaptation or compensation of the body to physical activity and to build a wellness training programs based on the main measurements.

Keywords: cardiac activity disorders, physical therapy, functional diagnostics.

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.

Стаття надійшла 27.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.068
UDC 616.24-002-056.5

Kuznetsova L.[1], Gopko O.[2], Savchenko L.[2]

MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN COPD PATIENTS WITH OBESITY

[1]SI "Zaporizhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine", Ukraine

[2]Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

olgopko@gmail.com

Chronic obstructive pulmonary disease is one of the most common respiratory diseases in which comorbid pathology is detected in almost 90% of patients. Particular attention in the clinic of internal medicine deserves a coexisting with alimentary obesity due to the following risk factors: population aging, hypodynamia, over-nutrition, which contributes to the progression of comorbid pathology and the development of complications.

The chronic inflammatory process is the main link in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease, which causes structural changes of the respiratory tract and lungs (bronchial obstruction and loss elasticity of the lung parenchyma) against the background of systemic inflammation, especially in overweight patients.

So, *the purpose of the work* was to analyze literature data on the common markers of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease patients with obesity.

High sensitivity C-reactive protein is an acute-phase protein synthesized mainly by hepatocytes in response to the bronchopulmonary tissue damage by the inflammatory process. The research has demonstrated the relationship between the high sensitivity C-reactive protein and functional ventilatory capacity, clinical chronic obstructive pulmonary disease severity.

Adipose tissue is considered as an endocrine organ and a source of biologically active substances: adipokines, bioactive peptides, free fatty acids, monocytic chemotactic factor-1 (monocyte chemotactic protein-1), pro-inflammatory cytokines, involved in systemic inflammation in many pathological conditions, including respiratory diseases. There are many works focused on the study of leptin as a pleiotropic hormone determining the state of immune homeostasis and angiogenesis. However, a remarkable discovery was the determination of the leptin role in the respiratory tract. Leptin is a stimulator of ventilation, a factor determining the processes of maturation and development of the lungs, as well as respiratory diseases, including obstructive sleep apnea syndrome, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer. It should be noted that leptin is involved in airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease, possibly due to the regulation of infiltration and apoptosis of immune cells in the submucosal basis of the bronchi.

Conclusion. Thus, obesity has a significant effect on the intensity of systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. High sensitivity C-reactive protein and leptin are the common biomarkers of systemic inflammation that can be used to assess the severity of chronic obstructive pulmonary disease and obesity.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, obesity, high sensitivity C-reactive protein, leptin.

Research relation to the programs, plans, and department themes. This work was supported by Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine "Improvement of diagnostic approaches and treatment optimization of digestive diseases in combination with other diseases of the body systems", Fundamental research project, State registration No 0117U000300.

Introduction. The chronic inflammatory process is the main link in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It causes structural changes in the respiratory tract and lungs (bronchial obstruction and loss elasticity of the lung parenchyma) against the background of systemic inflammation, especially in overweight patients, given the significant contribution of fat cells to the inflammatory process [1, 2, 3].

So, **the purpose of the work** was to analyze literature data on the common markers of systemic inflammation in COPD patients with obesity.

It is common knowledge that the main mechanisms of inflammation in COPD are an increasing number of alveolar macrophages, neutrophils, T-lymphocytes (mainly T-helper cells (Th1 and Th17). These mechanisms, together with epithelial, endothelial cells, and fibroblasts, express the synthesis of

pro-inflammatory mediators such as cytokines, chemokines, growth factors, and lipid mediators [4]. It is considered that T-lymphocytes play an essential role in the pathogenesis of COPD. However, the mechanisms of this inflammatory process remain understudied. One of the researches found that the blood of COPD patients demonstrated a higher expression of CC chemokine 5 receptors (CCR5) on CD8 + T cells in bronchoalveolar lavage and a higher percentage of CXCR3 + CD8 + T lymphocyte cells, as compared to apparently healthy individuals. Moreover, the results obtained were dependent on the gender of the patients. The Th1 / Tc1 immune response was associated with macrophages and neutrophil density in the bronchi, and the reaction of Th2 / Tc2 was associated with the severity of emphysema [5].

Two large-scale COPD Gene and ECLIPSE studies (total of 6299 participants) are devoted to the relationship between changes in circulating immunocompetent cell populations and COPD severity and progression. The results of these studies suggested a positive correlation between FEV_1 and lymphocyte counts against the feedback with myeloid cell counts (neutrophils, monocytes). The number of lymphocytes, monocytes, and eosinophils determined the three-year change in spirometric parameters of airflow limitation. In COPD patients, a decreased number of CD4 + memory cells and naive B cells was observed, suppressing the maturation of lymphocytes against the background of enlargement of myeloid cells. This fact indicates an essential place of immune mechanisms in the pathogenesis of COPD progression [6].

Most studied mediators of chronic inflammation in COPD patients are inflammatory interleukins (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-9, IL-12, IL-18), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), matrix metalloproteases. They also include specific markers, namely desmosine isomers, leukotriene-B4, neutrophil elastase and surfactant protein D, natriuretic peptide (NT-proBNP), and T-troponin [7, 8, 9, 10].

The hsCRP is a recognized biomarker of systemic inflammation, synthesized mainly by hepatocytes in response to the bronchopulmonary tissue damage by the inflammatory process [11]. The hsCRP binds phagocyte receptors and plays a role in cell apoptosis, correlating with other inflammatory mediators, particularly with IL-6, IL-1 [12].

It is essential to determine the dependence of the hsCRP concentration and the number of COPD exacerbations, which determine the prognosis of the disease. The obtained data are contradictory, as evidenced by the results of research, which did not show a significant correlation between the hsCRP concentration and the number of exacerbations. Other studies found a significant correlation between the hsCRP concentration and the number of exacerbations, identifying hsCRP as a marker for the development of COPD exacerbations [13, 14].

In the study, which involved 116 patients in the stable phase of COPD and 35 practically healthy individuals, the researchers found that serum hsCRP concentration was significantly higher in COPD patients than in practically healthy individuals (4.48 ± 0.83 vs. 1. 1 ± 0.27 mg / l; p <0,05). Noteworthy the conclusion that serum hsCRP concentration > 3 mg / l has a negative effect on COPD prognosis compared to hsCRP concentration ≤ 3 mg / l (odds ratio (OR) = 2.71; 95% confidence interval (CI) = 1.05–6.99; p <0.05). The results of four studies (1750 patients with COPD), which provided statistically similar results (OR = 1.54; 95% CI = 1.14–2.07; p <0.01), confirmed this statement. These studies emphasized the importance of identifying the hsCRP biomarker in patients with stable COPD [15].

A systematic review and meta-analysis, conducted to clarify the relationship between hsCRP concentration and COPD mortality, included 15 sources on COPD mortality. In the general analysis, increase the concentration of hsCRP was significantly associated with the mortality rate (OR = 1.53, 95% CI = 1.32–1.77; p <0.001). However, it is necessary to observe that this relationship was established at maximal indices of hsCRP and primarily in the Asian population of COPD patients [16].

Considering that systemic inflammation is the primary pathogenetic mechanism of COPD with obesity, the question remains about the role of adipose tissue in the progression of the inflammatory process, the intensity of which depends on the patient's body mass index (BMI). According to a randomized ECLIPSE trial, systemic inflammation activity was significantly higher in patients with BMI 29.4 kg / m^2 compared to the group of patients where BMI was within normal limits. The scholars also found that 30% of COPD patients had no manifestations of systemic inflammation both in the initial stage of the disease and after one year of observation against the background of availability bronchial obstructive syndrome. The results of this study also demonstrated a correlation between inflammatory marker concentration and hypodynamia, especially in COPD patients with obesity, which contributes to the growth of pro-inflammatory markers [17, 18].

The results of the research by R. Agarwal et al., 2013 [19] proved that BMI had an inverse correlation with serum hsCRP concentration. According to another study, COPD patients with obesity had an increased serum hsCRP concentration compared to COPD patients with normal BMI [20]. The study by

M. Breyer et al., 2009, confirmed that in COPD patients with BMI ≥30 kg / m^2 serum hsCRP concentrations was by 3.3 times higher (95% CI, 1.5–7.0; p = 0.002) than in patients with BMI 21-24.9 kg / m^2. However, in COPD patients with low BMI (<21 kg / m^2), hsCRP concentration was by 2 times higher (OR = 0.5; 95% CI = 0.3-0.9; p = 0.022) compared with control groups (BMI within normal limits) [21].

Today, adipose tissue is considered an endocrine organ and a source of biologically active substances. These substances include adipokines, bioactive peptides, free fatty acids, monocytic chemotactic factor-1 (monocyte chemotactic protein -1 (MCP-1)), and proinflammatory cytokines (IL-1β, TNF- α, hsCRP, IL-6). They are the modulators of cardiovascular function, insulin sensitivity, inflammation, and function of adipose tissue against the background of inhibition of production the anti-inflammatory mediators [22, 23]. Adipokines can also be synthesized by inflammatory cells, participating in systemic low-intensity inflammation in many pathological conditions, including respiratory diseases (COPD, bronchial asthma, interstitial lung diseases) [24]. Thus, adipose tissue plays a vital role in the processes of systemic inflammation and the formation of carbohydrate metabolism disorders in COPD patients. It acts as an independent factor in the potentiation of the bronchopulmonary inflammatory process.

Leptin is involved in many vital functions of the body. These functions include energy metabolism, reproductive function, and angiogenesis. It also participates in the expression of cytokines synthesized by immunocompetent cells and regulates the processes of cell apoptosis, involved in the regulation of T-cell proliferation. Furthermore, leptin can activate macrophages and promote vascular proliferation. The regulation of leptin synthesis occurs through the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and depends on the body fat mass. Leptin activates the synthesis of proinflammatory cytokines such as IL-2, interferon-γ produced by Th1, and inhibits the synthesis of IL-4 synthesized by Th2 [25, 26, 27, 28].

An important discovery was the determination of the leptin role in the respiratory tract. Leptin is a stimulator of ventilation, a factor determining the processes of maturation and development of the lungs, as well as respiratory diseases, including obstructive sleep apnea syndrome, bronchial asthma, COPD, and lung cancer [29, 30].

Scientific evidence suggests that leptin is involved in airway inflammation in COPD, possibly due to the regulation of infiltration and apoptosis of immune cells in the submucosal basis of the bronchi. Increased leptin concentration in the proximal airways correlates with the expression of activated T lymphocytes (mainly CD8 +) and the absence of apoptotic T cells. Leptin concentration in the induced sputum positively correlated with inflammatory markers. However, the question remains debatable on the existence of a paracrine cross-section between resident lung epithelial cells and immune cells in response to harmful particles, requiring further scientific studies on the role of leptin in the pathogenesis of COPD [27, 29, 31, 30, 32, 33].

Leptin concentration in COPD patients depends on BMI. The studies confirmed this fact by demonstrating a close relationship between serum leptin concentration and TNF-ά content and soluble TNF receptor (sTNF-R55 and -R75) and a direct correlation with BMI and body fat percentage (% of fat) in patients with COPD [34, 35, 36].

Another study found a link between genetic variants in the leptin-R gene and decreased lung function in COPD patients showed a significant association (p <0.05). Haplotype analyzes confirmed some of these associations, identified by distinct markers, suggesting that genetic variants in the leptin-R gene are significantly associated with decreased lung function in the COPD smoker population. The results confirmed the genetic nature of the leptin effect on the severity of ventilatory capacity in COPD patients. They may identify leptin-R as a new gene candidate for COPD [37].

The purpose of one study was to evaluate the relationship between leptin levels in COPD patients and changes in respiratory function depending on his concentration. Analysis of the results of this study revealed an increase in leptin concentration in COPD patients with overweight and obesity compared to patients with normal body weight (p <0.01). The research found the most pronounced obstructive and restrictive changes in patients with hyperleptinemia, and its level is closely related to the degree of bronchial obstruction [38].

Conclusion. Thus, in COPD patients, obesity has a significant effect on the intensity of systemic inflammation. The hsCRP and leptin are markers of this inflammation and, therefore, can be used to assess the severity of COPD and obesity.

References

1. Samuleeva YuV, Zadyonchenko VS, Ly VV, Adasheva TV, Samorukova EY, Pykhlak AE, et al. Ozhirenie i metabolicheskie narusheniya u bolnykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh: vozmozhnosti fenotipirovaniya. *Pulmonologiya*. 2014; (5): 32-8. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-5-32-38 [Russian]

2. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2014; 35 (1): 71-86.
3. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, Bruijnzeel PL, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187(7): 728-35. doi: 10.1164/rccm.201209-1665OC
4. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138(1): 16-27.
5. Forsslund H, Yang M, Mikko M, Karimi R, Nyrén S, Engvall B, et al. Gender differences in the T-cell profiles of the airways in COPD patients associated with clinical phenotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 12: 35-48. doi: 10.2147/COPD.S113625
6. Halper-Stromberg E, Yun JH, Parker MM, Singer RT, Gaggar A, Silverman EK, et al. Systemic Markers of Adaptive and Innate Immunity Are Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity and Spirometric Disease Progression. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018; 58(4): 500-9. doi: 10.1165/rcmb.2017-0373OC
7. Brekke PH, Omland T, Holmedal SH. Troponin-T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *EurRespir J.* 2008; 31: 563-70.
8. He JQ, Foreman MG, Shumansky K. Associations of IL-6 polymorphisms with lung function decline and COPD. *Thorax*. 2009; 64: 698-704.
9. Inoue Y, Kawayama T, Iwanaga T. High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or Corpulmonale. *Intern Med.* 2009; 48: 503-12.
10. Papaioannou AI, Mazioti A, Kiropoulos T, Tsilioni I, Koutsokera A, Tanou K, et al. Systemic and airway inflammation and the presence of emphysema in patients with COPD. *Respir Med.* 2010; 104(2): 275-82. doi: 10.1016/j.rmed.2009.09.016
11. Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax*. 2006; 61(1): 23-8.
12. Comes A, Ianoși ES, Jimborean G. Inflammatory Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Interdisciplinary Medicine*. 2016; 1(1): 12-7.
13. de Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, Mullerova H, Córdoba-Lanús E, de Fuentes MM, et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest.* 2008; 133(6): 1336-43. doi: 10.1378/chest.07-2433
14. Alavi SA, Soati F, Forghanparast K, Amani H. HsCRP in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Iran Red Crescent Med J.* 2011; 13(10): 713-8.
15. Deng ZC, Zhao P, Cao C, Sun SF, Zhao F, Lu CY, et al. C-reactive protein as a prognostic marker in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Ther Med.* 2014; 7(2): 443-6.
16. Leuzzi G, Galeone C, Taverna F, Suatoni P, Morelli D, Pastorino U. C-reactive protein level predicts mortality in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2017; 26(143): 160-70. doi: 10.1183/16000617.0070-2016
17. Koul PA. Metabolic syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Lung India*. 2016; 33: 359-61.
18. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012; 7(5): e37483. doi: 10.1371/journal.pone.0037483
19. Agarwal R, Zaheer MS, Ahmad Z, Akhtar J. The relationship between C-reactive protein and prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip. Respir. Med*. 2013; 8 (1): 63. doi:10.1186/2049-6958-8-63
20. Savchenko L, Mykytiuk M, Cinato M, Tronchere H, Kunduzova O, Kaidashev I. IL-26 in the induced sputum is associated with the level of systemic inflammation, lung functions and body weight in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018; 13: 2569-75. doi: 10.2147/COPD.S164833
21. Breyer MK, Spruit MA, Celis AP, Rutten EP, Janssen PP, Wouters EF. Highly elevated C-reactive protein levels in obese patients with COPD: a fat chance? *Clin Nutr*. 2009; 28(6): 642-7. doi: 10.1016/j.clnu.2009.05.005
22. Pahlavani M, Ramalho T, Koboziev I, LeMieux MJ, Jayarathne S, Ramalingam L, et al. Adipose tissue inflammation in insulin resistance: review of mechanisms mediating anti-inflammatory effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Investig Med*. 2017; 65(7): 1021-7. doi: 10.1136/jim-2017-000535
23. Tkacova R. Systemic Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: May adipose tissue play a role? Review of the literature and future perspectives. *Hindawi Publishing Corporation*. *Mediators Inflamm.* 2010; Apr 20. doi: 10.1155/2010/585989
24. Leivo-Korpela S. *Adipokines in Inflammatory Lung Diseases* [academic dissertation]. Tampere: University of Tampere, School of Medicine Tampere University Hospital Finland; 2014. 121 p.
25. Zhuravleva LV, Rogacheva TA. Ozhirenie kak multidistsiplinarnaya problema–klinika, diagnostika, lechenie. *Skhidnoyevropeyskyy zhurnal vnutrishnoyi ta simeynoyi medytsyny*. 2017; 2: 31-5. doi: 10.15407/internalmed2017.02.031 [Russian]
26. Kolasa-Trela R, Miszalski-Jamka T, Grudzień G, Wypasek E, Kostkiewicz M. Adiponectin, leptin, and resistin in patients with aortic stenosis without concomitant atherosclerotic vascular disease. *Pol Arch Med Wewn*. 2011; 121(10): 352-60.

27. Kumor-Kisielewska A, Kierszniewska-Stępień D, Pietras T, Kroczyńska-Bednarek J, Kurmanowska Z, Antczak A, et al. Assessment of leptin and resistin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn*. 2013; 123(5): 215-20.
28. Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1201-10.
29. Bruno A, Chanez P, Chiappara G, Siena L, Giammanco S, Gjomarkaj M, et al. Does leptin play a cytokine-like role within the airways of COPD patients? *Eur Respir J.* 2005; 26(3): 398-405. doi: 10.1183/09031936.05.00092404
30. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Weling-Scheepers CA, Schols AM. Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60(5): 376-82.
31. Ahmad EM, Magdy MO, Nabi AA. Leptin hormone in obese and non-obese stable and exacerbated cases of chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2015; 64(3): 557-65.
32. Vernooy JH, Drummen NE, van Suylen RJ, Cloots RH, Möller GM, Bracke KR, et al. Enhanced pulmonary leptin expression in patients with severe COPD and asymptomatic smokers. *Thorax.* 2009; 64(1): 26-32. doi: 10.1136/thx.2007.085423
33. Broekhuizen R, Vernooy JH, Schols AM, Dentener MA, Wouters EFM. Leptin as local inflammatory marker in COPD. *Respir Med*. 2005; 99(1): 70-4.
34. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Hino T, Saito H, Yuki H, et al. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159(4(1)): 1215-9.
35. Calikoglu M, Sahin G, Unlu A, Ozturk C, Tamer L, Ercan B, et al. Leptin and TNF-alpha levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their relationship to nutritional parameters. *Respiration*. 2004; 71(1): 45-50.
36. Pamir N, McMillen TS, Kaiyala KJ, Schwartz MW, LeBoeuf RC. Receptors for tumor necrosis factor-alpha play a protective role against obesity and alter adipose tissue macrophage status. *Endocrinology*. 2009; 150(9): 4124-34. doi: 10.1210/en.2009-0137
37. Hansel NN, Gao L, Rafaels NM, Mathias RA, Neptune ER, Tankersley C, et al. Leptin receptor polymorphisms and lung function decline in COPD. *Eur Respir J.* 2009; 34(1): 103-10. doi: 10.1183/09031936.00120408
38. Radchenko O, Pylypiv L, Zukow W. Lung function testing according leptin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Education Health and Sport.* 2017; 7(3): 231-8.

УДК 616.24-002-056.5

МАРКЕРИ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ У ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ

Кузнєцова Л. П., Гопко О. Ф., Савченко Л. В.

Резюме. Одним з найбільш розповсюджених захворювань органів дихання залишається хронічне обструктивне захворювання легень при якому коморбідну патологію виявляють майже у 90 % хворих. Особливої уваги у клініці внутрішньої медицини заслуговує поєднання з аліментарним ожирінням за рахунок наступних факторів ризику: постаріння населення, гіподинамія, надмірне харчування, що сприяє прогресуванню коморбідної патології та розвитку ускладнень.

Хронічний запальний процес є головною ланкою патогенезу хронічного обструктивного захворювання легень, що викликає структурні зміни дихальних шляхів і легень (бронхіальна обструкція та втрата еластичності паренхіми легень) на тлі системного запалення, особливо у пацієнтів з надмірною вагою. Тому метою роботи було провести аналіз літературних даних про найбільш поширені маркери системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із ожирінням.

Високочутливий С-реактивний протеїн являє собою гострофазний білок, що синтезується гепатоцитами у відповідь на ушкодження бронхолегеневої тканини внаслідок запального процесу. Доведений тісний зворотний зв'язок між показниками високочутливого С-реактивного протеїну та функціональними показниками вентиляційної здатності легень, клінічними показниками тяжкості хронічного обструктивного захворювання легень.

Жирова тканина розглядається як ендокринний орган і джерело біологічно активних речовин – адипокінів, біоактивних пептидів, вільних жирних кислот, моноцитарного хемотаксичного фактору-1 (моноцитарний хемотаксичний білок-1-MCP-1), прозапальних цитокінів, що приймають участь в системному запаленні низької інтенсивності при багатьох патологічних станах, в тому числі при захворюваннях органів дихання. Вивченню лептину як плейотропного гормону, який визначає стан імунного гомеостазу та ангіогенезу присвячена велика кількість робіт. Однак важливим відкриттям стало визначення ролі лептину в ураженні органів дихання, враховуючи що лептин є стимулятором вентиляції, фактором визначаючим процеси дозрівання та розвитку легень, а також респіраторних захворювань, включаючи обструктивний синдром нічного апное, бронхіальну астму, хронічне обструктивне захворювання легень та рак легень.

Отже, високочутливий С-реактивний протеїн та лептин є загальними біомаркерами системного запалення низької інтенсивності, котрі можна використовувати для оцінки ступеня тяжкості хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, ожиріння, високочутливий С-реактивний протеїн, лептин.

УДК 616.24-002-056.5

МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ

Кузнецова Л. Ф., Гопко А. Ф., Савченко Л. В.

Резюме. Одним из самых распространенных заболеваний органов дыхания остается хроническая обструктивная болезнь легких, при которой коморбидную патологию выявляют почти у 90% больных. Особое внимание в клинике внутренней медицины заслуживает сочетание с алиментарным ожирением за счет следующих факторов риска: старение населения, гиподинамия, избыточное питание, что способствует прогрессированию коморбидной патологии и развитию осложнений.

Хронический воспалительный процесс является главным звеном патогенеза хронической обструктивной болезни легких, вызывает структурные изменения дыхательных путей и легких (бронхиальная обструкция и потеря эластичности паренхимы легких) на фоне системного воспаления, особенно у пациентов с избыточным весом. Поэтому целью работы было провести анализ литературных данных о наиболее распространенных маркерах системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких с ожирением.

Высокочувствительный С-реактивный протеин представляет собой острофазный белок, синтезируемый гепатоцитами в ответ на повреждение бронхолегочной ткани вследствие воспалительного процесса. Доказана тесная обратная связь между показателями высокочувствительного С-реактивного протеина и функциональными показателями вентиляционной способности легких, клиническими показателями тяжести хронической обструктивной болезни легких.

Жировая ткань рассматривается как эндокринный орган и источник биологически активных веществ – адипокинов, биоактивных пептидов, свободных жирных кислот, моноцитарного хемотаксического фактора-1 (моноцитарный хемотаксический белок-1-MCP-1), провоспалительных цитокинов, участвующих в системном воспалении низкой интенсивности при многих патологических состояниях, в том числе при заболеваниях органов дыхания. Изучению лептина как плейотропного гормона, который определяет состояние иммунного гомеостаза и ангиогенеза посвящено большое количество работ. Однако важным открытием стало определение роли лептина в поражении органов дыхания, учитывая, что лептин является стимулятором вентиляции, фактором, определяющим процессы созревания и развития легких, а также респираторных заболеваний, включая обструктивный синдром ночного апноэ, бронхиальную астму, хроническая обструктивная болезнь легких и рак легких.

Таким образом, высокочувствительный С-реактивный протеин и лептин являются общими биомаркерами системного воспаления низкой интенсивности, которые можно использовать для оценки степени тяжести хронической обструктивной болезни легких и ожирения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, высокочувствительный С-реактивный протеин, лептин.

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.

Стаття надійшла 17.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.074
УДК 616.314.18-002.4/611-013.3/612.6.03

Литовченко В. П.

СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ З ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ: ОСОБЛИВОСТІ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна
realvitalylytovchenko@ukr.net

У статті представлено актуальність, теоретичні аспекти та особливості застосування стовбурових клітин з щелепно-лицевої ділянки у лікуванні стоматологічних захворювань; у результаті аналізу літературних джерел узагальнено переваги такого методу: менш не травматичний доступний спосіб та відсутність перешкод етичного та законодавчого характеру щодо виділення матеріалу, висока концентрація та здатність мезенхімальних стовбурових клітин до самовідновлення та диференціювання, відповідно ефективність та перспективність використання у відновлювальній та регенеративній терапії щелепно-лицевої ділянки. Розглянуто також характеристики жирових тіл Біша, що зумовлюють доцільність використання їх як інноваційного, цінного, доступного джерела жирових стовбурових клітин для тканинних інженерних цілей.

Водночас, поширення стоматологічних патологій та захворювань зумовлює необхідність подальшого вивчення, теоретичного обґрунтування, експериментальної апробації даного методу та широко застосування стовбурових клітин з щелепно-лицевої ділянки у вирішені актуальних клінічних завдань, зокрема: хірургія пародонта, реконструктивна хірургія, дентальна імплантація, регенеративна ендодонтична терапія, відновлення пошкодженого дентину, вирощування зубів з використанням біоінженерних технологій.

Мета дослідження – аналіз науково-теоретичних та клінічних аспектів застосування стовбурових клітин, отриманих з щелепно-лицевої ділянки, як інноваційного підходу у стоматології.

Використано методи теоретичного аналізу літературних джерел, представлених у наукових виданнях, включених до наукометричних баз даних PubMed, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals, Google Scholar, Web of Science, Scopus, Medline та ін.; узагальнення знань, отриманих під час навчання на кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМУ імені О. О. Богомольця.

Ключові слова: стовбурові клітини, мезенхімальні стовбурові клітини з щелепно-лицевої ділянки, стоматологія, щелепно-лицева хірургія.

Інновація відрізняє лідера від послідовника.
Стівен Пол Джобс

Студіювання наукової літератури медичного, біологічного спрямування свідчить про: **актуальність** проблеми застосування в регенеративній медицині та тканинній інженерії стовбурових клітин, зокрема мезенхімальних, починаючи з моменту їх відкриття, опису та дослідження; наявність даних щодо переваг «стоматологічних» стовбурових клітин (виділених з щелепно-лицевої ділянки: жирової тканини (жирові тіла Біша), альвеолярної кістки, періодонтальної зв'язки, пульпи, слизової оболонки ротової порожнини, ясен, окістя тощо), що зумовлено порівняно «легким способом» їх отримання, високою здатністю до самовідновлення та диференціювання, відсутністю суттєвих перешкод етичного та законодавчого характеру.

Вступ. З удосконаленням медичних технологій застосування стовбурових клітин з щелепно-лицевої ділянки використовується у світі як інноваційний ефективний підхід до вирішення клінічних завдань як в стоматології, щелепно-лицевій хірургії (хірургія пародонта, реконструктивна хірургія, дентальна імплантація, регенеративна ендодонтична терапія, відновлення пошкодженого дентину, вирощування зубів з використанням біоінженерних технологій), так і в інших галузях медицини, таким чином йдеться про міждисциплінарний підхід. Нині така технологія апробується і в Україні (**рис. 1**).

Рис. 1. Актуальність проблеми дослідження

Відтак, виникає потреба у вивченні теоретичних та прикладних аспектів застосування стовбурових клітин, отриманих з щелепно-лицевої ділянки, як інноваційного підходу, зокрема до вирішення стоматологічних проблем.

Актуальність проблеми зумовлює **мету** даної **роботи**, яка полягає у аналізі науково-теоретичних та клінічних аспектів застосування стовбурових клітин, отриманих з щелепно-лицевої ділянки, як інноваційного підходу у стоматології.

Використано методи теоретичного аналізу літературних джерел та результатів сучасних досліджень, представлених у електронних наукових виданнях, включених до наукометричних баз даних PubMed, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals, Google Scholar, Web of Science, Scopus, Medline та ін.; а також узагальнення знань та практичного досвіду, отриманих під час навчання на кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМУ імені О. О. Богомольця.

Основу сучасної концепції застосування стовбурових клітин становлять розробки російсько-американського гістолога О. Максимова, який перший запропонував термін *«стовбурова клітина»* (в оригіналі нім. «Stammzelle») у доповіді «Лімфоцит як загальна стовбурова клітина різних елементів крові в ембріональному розвитку і постфетальному житті ссавців» 1 червня 1909 року на засіданні гематологів в Берліні [1]. Відповідно до сьогоднішнього бачення *стовбурові клітини* характеризуються як «неспеціалізовані клітини, здатні тривалий час оновлюватися без істотних змін їх загальних властивостей; вони можуть диференціюватися на різні спеціалізовані типи клітин за певних фізіологічних або експериментальних умов» [2].

У межах аналізу проблеми розглянемо особливості виділення стовбурових клітин: існують два джерела стовбурових клітин й відповідно розрізняють *постнатальні* стовбурові клітини (клітини дорослих) (mesenchymal stem cells – MSC) та *ембріональні* стовбурові клітини (embryonic stem – ES). Крім зазначених стовбурових клітин, які природним чином присутні в організмі людини, останнім часом штучно генеруються (генетична маніпуляція соматичних клітин) *індуковані плюрипотентні* стовбурові клітини (induced pluripotent stem cells – IPS) [3, 4].

Етичні та юридичні (законодавчі) проблеми, пов'язані з виділенням ES клітин; складність використання IPS клітин, ризик утворення тератом підвищують інтерес до мезенхімальних стовбурових клітин (MSC), застосування яких, на відміну від вищезазначених, не має суттєвих перешкод. Мезенхімальні стовбурові клітини (MSC) вперше було виділено та описано О. Фріденштейном та його колегами у 1974 році, використовується також термін «мезенхімальні стромальні клітини». Аналіз фахової літератури засвідчує основні властивості таких клітин: здатність до самооновлення та багаторядкову диференціацію не лише мезодермічних ліній (хондроцити, остеоцити, адипоцити), а й ектодермічних та ендодермічних клітин; порівняно легкий спосіб виділення з кісткового мозку, жирової тканини, альвеолярної кістки, періодонтальної зв'язки, пульпи, клітини-попередників фолікула зуба тощо; успішну диференційованість *in vitro*.

У контексті проблеми актуальними є характеристики жирової тканини, які значною мірою визначають доцільність її використання як джерела стовбурових клітин. Зокрема, жирова тканина походить з ембріональної мезенхіми; у дорослої людини до складу жирової тканини входять жирові клітини – адипоцити, а також клітини, що утворюють стромально васкулярну фракцію (СВФ): преадіпоцити, ендотеліальні і гладком'язові клітини кровоносних судин, періваскулярні фібробласти, підтримуюча волокниста колагенова строма. Саме у стромі було виявлено популяцію ствобурових / прогеніторних клітин з мультилінійним потенціалом диференціювання, подібних за рядом показників з мезенхімальними стовбуровими клітинами (МСК), що походять з кісткового мозку (КМ). Враховуючи те, що жирова тканина в значних обсягах (до 300 мл і більше) може бути отримана за порівняно безболісної косметичної ліпосакції, ліпоаспірації підшкірного жиру (під місцевою анестезією) або шляхом ексцизії жирових відкладень, вона стає альтернативним до кісткового мозку джерелом МСК для трансплантації, тканинної інженерії [5].

У щелепно-лицевій ділянці джерелом жирових стовбурових клітин (adipose derived stem cells – ASC) виступають *жирові тіла Біша* (грудочки/грудки Біша) – інкапсульовані жирові утворення, розташовані між Musculus buccinator і поверхневими м'язами обличчя (musculus masseter, musculus zygomaticus major і musculus zygomaticus minor) з кожного боку. Особливості жирового тіла Біша наступні: має три частки (передню, проміжну, задню), в свою чергу задня частка містить чотири розгалуження (buccal, pterygoid, pterygopalatine, temporal) [6, 7]; середній об'єм 9,6 мл (діапазон 8,3-11,9 мл); середня вага 9,3 г (діапазон 8-11,5 г, у дорослої людини до 16-17 г); гістологічно схожі на жирову тканину з інших ділянок, однак у разі схуднення їх розмір майже не змінюється [8] (**рис. 2**).

Окрім жирових стовбурових клітин з комків Біша, кейс СК з щелепно-лицевої ділянки також представлений альвеолярною кісткою, періодонтальної зв'язкою, пульпою клітинами-попередниками фолікула зубів, слизовою оболонкою ротової порожнини, яснами, окістям тощо. Такі клітини походять

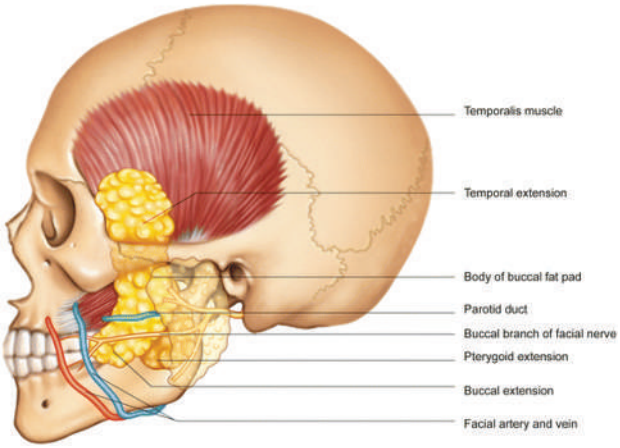

Рис. 2. Жирові тіла Біша [9]

від нервового гребеня (neural crest) – двосторонніх парних смужок клітин, що виникають у *ектодермі* на межі нервової трубки, отже, мають інше походження від мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з кісткового мозку, які походять від *мезодерми*. Таким чином, виділено та охарактеризовано близько восьми унікальних популяцій «стоматологічних» стовбурових клітин, які представлено на **рисунку 3**.

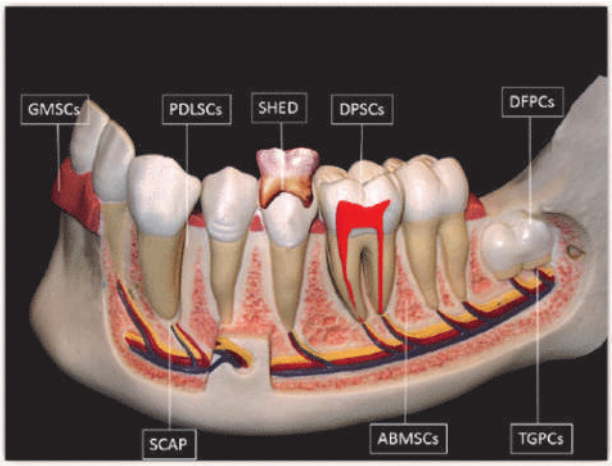

Рис. 3. Кейс СК з щелепно-лицевої ділянки [10]
Примітки: ABMSCs: мезенхімальні стовбурові клітини альвеолярного відростку; DFPCs: стовбурові клітини попередники зубного фолікулу; DPSCs: стовбурові клітини зубної пульпи; GMSCs: мезенхімальні стовбурові клітини ясен; PDLSCs: стовбурові клітини періодонтальної зв'язки; SCAP: стовбурові клітини, виділенні з апікальної частини зубного сосочку; SHED: стовбурові клітини тимчасових зубів; TGPCs: клітини-попередники зачатку зубу [10]

У межах дослідження перспективними є наукові праці Elisabet Farre Guasch, Jenneke Klein-Nulend з голландського університету (Vrije University Amsterdam) та інших учених, які акцентують: *жирові тіла Біша* містять популяцію стовбурових клітини, що мають аналогічний фенотип з стовбуровими клітинами з підшкірної жирової клітковини живота, а також здатні диференціюватися на хондрогенні, адипогенні та остеогенні лінії. Відтак, жирові тіла Біша доцільно розглядати як інноваційне, «багате», доступне джерело жирових стовбурових клітин для тканинних інженерних цілей.

Існує два способи видалення грудочок Біша чи їх частини, а отже і матеріалу для одержання жирових стовбурових клітини: 1) через невеликий розріз (до 1-1,5 см) на внутрішній поверхні щоки (має естетичні переваги); 2) через розріз, який виконується на зовнішній поверхні щоки в ділянках природних складок шкіри (за лініями Лангера).

Як свідчить аналіз проблеми, підвищенню ефективності проведення оперативного втручання сприяє застосування на підготовчому етапі комп'ютерної томографії з метою визначення розміру матеріалу, що видалятиметься та зменшення після операційних ускладнень. Так, за результатами експерименту Subramaniam S, Gomez M та ін., у ході якого використовувалися трупні голови, підтверджується позитивна кореляція між об'ємом жирового тіла Біша, визначеним на основі КТ-зображень (програмне забезпечення Osirix 9, Швейцарія) та довжиною і шириною матеріалу, отриманого під час оперативного втручання (кореляція Пірсона, r=0,83 та r=0,80 відповідно); як результат – більша частина ендоскопічно видаленого жирового тіла була обмежена задньою долею, зокрема скроневими та птеригоїдними компонентами, з мінімальним зміщенням поверхневих компонентів [11].

Вважаємо за доцільне зазначити основні етапи проведення операції з видалення грудочок Біша (бішектомії) інтраоральним способом: спочатку проводиться місцеве знеболення, виявляється місце розташування Стенсенової протоки; після виявлення виходу протоки Стенсена з привушної залози, виконується розріз завдовжки 1 см на відстані 5 мм від протоки, тканини розсікаються за допомогою пінцета Келлі, що дозволяє виявити жирове тіло Біша; далі, утримуючи жирову тканину пінцетом Allis, виконуються делікатні бічні тягові рухи, що гарантує повне виведення; на завершення краї м'яких тканин зіставляються й вшиваються із використанням шовного матеріалу, що розсмоктується (приміром Vicryl № 4/0; Ethicon, Johnson & Johnson Company). Послідовність проведення операції з видалення жирових тіл Біша представлено на **рисунку 4** [12].

Після здійснення втручання з видалення жирової тканини проводиться безпосередньо виділення стовбурових клітин. У межах історичного аналізу проблеми розглянемо метод Zuk et al. [13, 14], які вперше провели подібний експеримент. Зокрема, з

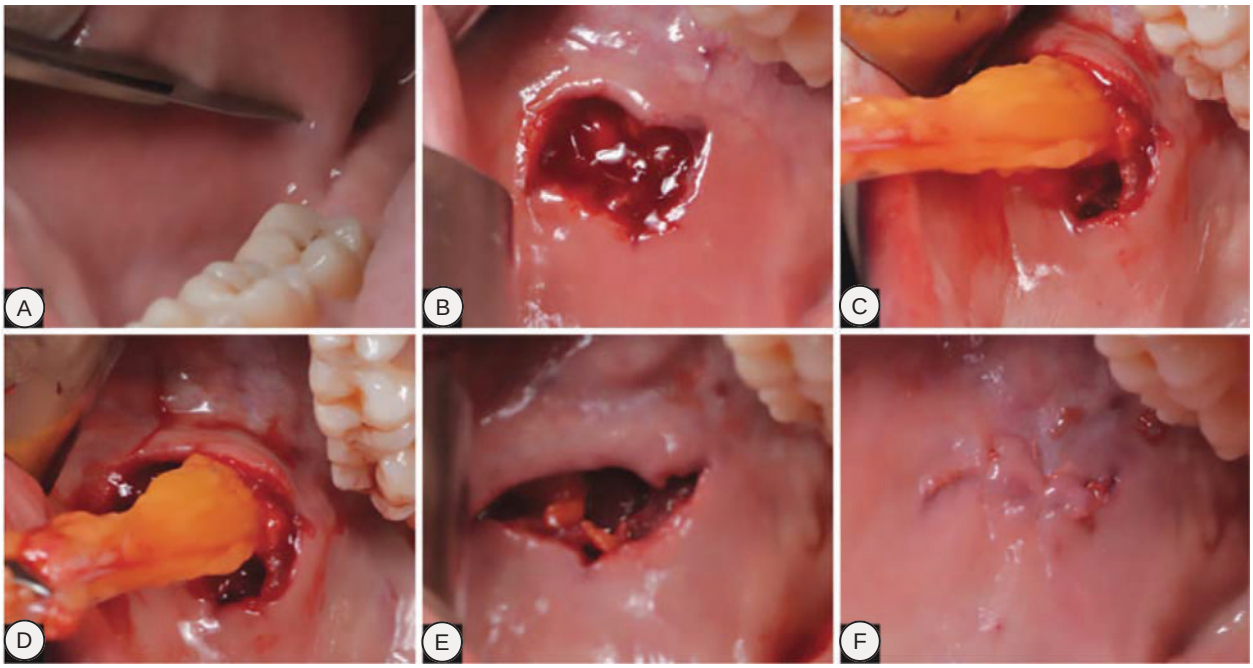

Рис. 4. Послідовність хірургічної методики видалення жирових тіл Біша [12]

Примітки: (A) Виконання розрізу 1 см; (B) Розсікання тканин без поглиблення, виявлення жирового тіла Біша (характерний помаранчевий колір); (C і D) Видалення жирового тіла Біша акуратними повільними рухами в бічному і передньому напрямку; (E) Перевірка завершення видалення тканин; (F) ушивання [12]

300 мл матеріалу автори отримували від 10 до 20×10^6 клітин, які назвали «СК обробленого ліпоаспірата» (processed lipo aspirate, PLA), оскільки особливість методики полягала в обробці ліпоаспірата колагеназою (фрагменти жирової тканини інкубували при 37°C у 0,075%-му розчині колагенази типу I протягом 30 хв). Центріфугування первинної суспензії призводило до її розподілу на дві фракції: у верхньому світлому шарі (прошарку) розташовувалися адипоцити; в осаді – клітини СВФ з домішкою гемопоетичних клітин. Еритроцити видаляли за допомогою інкубації в лізуючому розчині хлориду амонію, а інші гемопоетичні клітини, що мають невисоку адгезивною здатністю, елімінувалися при пасивуванні.

Сучасні науковці Khojasteh A., Sadeghi N. пропонують наступний алгоритм одержання стовбурових клітин: після видалення тіл Біша їх доставляють в лабораторію в середовищі Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM); розсічені тканини двічі подрібнюють і промивають в phosphate buffered saline (PBS); потім їх інкубують в 3 мг/мл колагенази типу I та PBS (GIBCO Laboratories, Grand Island, NY, США) при 37°C протягом 30 хв; на наступному етапі клітинні суспензії піддають центрифугуванню для отримання клітинних гранул, які ресуспендують (повертають у суспензію) у культуральному середовищі α-MEM (Minimum Essential Medium), доповненому 10% людською сироваткою; далі розміщують в колби з тканиною культурою з подальшою інкубацією у зволоженій атмосфері, що містить 5% CO2 при температурі 37°C. Важлива умова: культуральні носії (середовища) змінюють двічі на тиждень; після досягнення 85% конфлюенції клітин їх видаляють ферментативним травленням (0,25% трипсину-ЕДТА) й проводять пасивування; МСК третього-четвертого пасивування використовують в експерименті. Адгезійні клітини поширюються у вигляді моношарової культури (клітинна культура називається «моношаровою» коли щільність клітин коливається між 5 і 16×10^3 на $см^2$) в атмосфері 95/5 повітря / CO2 (v/ v) при температурі 37°C із зміною середовища кожні 3 дні; 85% клітин після конфлюенції дисоціюють з трипсином, а потім їх піддають субкультуруванню у нових 6-лункових культуральних чашах при щільності посіву 6×10^4 клітин/чаша; причому клітини контролюють щодня за допомогою світлової мікроскопії [15].

У медичній літературі представлено низку експериментів щодо застосування жирових стовбурових клітин із тіл Біша. Зокрема, було проведене клінічне дослідження закриття дефекту щелепно-лицевої ділянки – одностороннього розщеплення верхньої губи та піднебіння, у якому брали участь десять пацієнтів (четверо дорослих та шість дітей у віці від 8 до 14 років) відібрані за певними критеріям. Згідно організації експерименту пацієнтів розподілили на три групи: для лікування *групи №1*

застосовували аутотрансплантат у вигляді гребня клубової кістки (anterior iliac crest) та колагенова мембрана; для *групи №2* у якості аутологічного трансплантата використовували частину гілки нижньої щелепи в поєднанні з мезанхімальними стовбуровими клітинами, які були розміщенні на мінеральних гранулах з кісток великої рогатої худоби; в *групі №3* було застосовано передній гребінь клубової кістки та мезанхімальні стовбурові клітини, розташовані на мінеральних гранулах з кісток великої рогатої худоби, плюс колагенова мембрана. Кількість регенерованої кісткової тканини вимірювали за допомогою комп'ютерної томографії через 6 місяців після оперативного втручання. Результати експерименту: *група №1* показала найменший показник утворення кістки (70±10,40%), *група №2* продемонструвала кращий результат в заміщенні дефекту та відповідно більший відсоток утворення кісткової тканини (75±3,5%), але менший ніж *група №3* (82,5±6,45%) (**табл. 1**) [16].

Таблиця 1 - Експеримент щодо застосування жирових стовбурових клітин з тіл Біша

Група №1	Група №2	Група №3
Аутологічний трансплантат, що застосовували		
гребінь клубової кістки + колагенова мембрана	частина гілки нижньої щелепи + мезанхімальні стовбурові клітини, розташовані на мінеральних гранулах з кісток великої рогатої худоби	гребінь клубової кістки + мезанхімальні стовбурові клітини, розташовані на мінеральних гранулах з кісток великої рогатої худоби + колагенова мембрана
Показник утворення кісткової тканини через 6 місяців		
найменший – (70±5,40%)	порівняно більший – (75±3,5%)	найвищий – (82,5±6,45%)

Результати даного дослідження дозволяють припустити, що використання мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирового тіла Біша може посилювати регенерацію кісткової тканини, однак варто зазначити, що статистичні дані демонструють незначні відмінності у порівнянні результатів між трьома групами.

Сьогодні, з огляду на поширення пародонтиту та його «провідну роль» у втраті зубів, а також складність в індукванні регенерації комплексу пародонтальних тканин – ясна, кісткова тканина комірки, цемент кореня, періодонтальна зв'язка (десмодонт) набуває актуальності пошук нових підходів у лікуванні даного захворювання.

У НМУ імені С. Д. Асфедярова (Казахстан) було проведено перспективне експериментальне дослідження, в ході якого 18 кроликам було відтворено локальний пародонтит. Згодом тваринам проводилась остеогінгівопластика, при цьому в *контрольній групі* післяопераційна кісткова порожнина заповнювалася композитним трансплантаційним матеріалом на основі кісткового колагену і гідроксилапатиту в рівних вагових пропорціях, а в *експериментальній* кістковий дефект заміщувався композитним матеріалом, що відрізнявся тим, що в нього додатково вводилася суспензія культури аутологічних мультіпотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини. За результатами експерименту було отримано такі дані: післяопераційні рани у тварин *контрольної групи* загоїлись первинним натягом на 11 добу; в *експериментальній групі* – на 8 добу після операції. Рентгенологічне дослідження показало, що більш інтенсивна репаративна регенерація в післяопераційній кістковій порожнині спостерігалася у тварин *експериментальної групи*, де кістковий дефект заповнювався композитом на основі аутологічних мультіпотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини, кісткового колагену і гідроксилапатиту. В цьому випадку зріла кісткова тканина була сформована до 90 діб від початку експерименту (у *контрольній групі* через 90 діб регенераторні процеси були далекі від завершення) (**табл. 2**) [17].

Таблиця 2 – Дослідження застосування МСК жирової тканини у лікуванні пародонтиту

Контрольна група	Експериментальна група
післяопераційна кісткова порожнина заповнюється	
композитним трансплантаційним матеріалом на основі кісткового колагену і гідроксилапатиту	композитним матеріалом, до якого вводиться суспензія культури аутологічних мультіпотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини
післяопераційні рани загоїлись первинним натягом	
на 11 добу	на 8 добу
за даними рентгенологічного дослідження репаративна регенерація в післяопераційній кістковій порожнині	
менш інтенсивна	більш інтенсивна
через 90 діб від початку експерименту	
регенераторні процеси далекі від завершення	зріла кісткова тканина сформована

Таким чином, за результатами експериментальної роботи підтверджено ефективність та перспективність використання жирових стовбурових клітин в хірургії пародонта.

Низку досліджень було побудовано на основі того, що стовбурові клітини, отриманні з пульпи, можуть диференціюватися в остеобласти або цементобласти, адипоцити і сприяти регенерації пародонта як in vitro, так і in vivo та відповідно можуть

бути використанні для лікування пародонтиту. Причому, в якості джерела стовбурових клітин з пульпи зуба можливо також використовувати зуби, що видаляються за ортодонтичними показаннями.

Зазначимо, що переважна більшість джерел вказує на те, що з віком стовбурові клітини з пульпи втрачають свої диференціальні, регенераторні можливості, відтак застосування даної методики в осіб старшого віку вимагає використання алотрансплантації. У National Autonomous University of Mexico (Мексика) був продемонстрований клінічний випадок лікування локального пародонтиту у 61-річного реципієнта із застосуванням стовбурових клітин, виділених із пульпи тимчасового зуба 7-річного донора. Мезенхімальні стовбурові клітини із зубної пульпи донора відокремлювали від пульпової камери та обробляли шляхом ферментативного травлення та центрифугування, далі пасивували та культивували в Eagle's minimal essential medium (синтетичне середовище для культивування клітин, розроблене Гаррі Іглом). Після досягнення 80%-вої конфлюенції клітин, $5x10^6$ алогенних dental pulp stem cells (DPSC) розчинених в 250 мкл PBS поміщували на ліофілізовану колаген-полівінілпіролідонову губку, яку відповідно розташовували в ділянці дефекту (пародонтиту). Хірургічний доступ проводився за «клаптевою методикою». До проведеного лікування пародонтальна кишеня становила 6,5 мм, рухомість зуба II ступеня за Мілером, площа пошкодження кісткової тканини 18,30 мм^2. Оцінка результатів проведеного лікування проводилось через 3 та 6 місяців: через 3 місяці було зафіксовано такі показники – пародонтальна кишеня 3,6 мм, рухомість I ступеня, площа кісткового дефекту зменшилась до 5,73 мм^2; через 6 місяців продемонстрований наступний результат – пародонтальна кишеня 3,5 мм, рухомість I ступінь, площа кісткового дефекту 4,58 мм^2. Також протягом року було зафіксовано стійкість отриманого результату, відсутність відторгнення трансплантату як результату імунної відповіді (**табл. 3**) [18].

Таблиця 3 – Клінічний випадок лікування локального пародонтиту із застосування СК з пульпи

до лікування	через 3 місяці	через 6 місяців
пародонтальна кишеня (мм)		
6,5	3,6	3,5
рухомість зуба за Мілером		
II ступінь	I ступінь	I ступінь
площа пошкодження кісткової тканини (мм^2)		
18,30	5,73	4,58

У ході роботи було проаналізовано спеціальну літературу з використанням електронних наукометричних баз даних PubMed, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals, Google Scholar, Web of Science, Scopus, Medline та ін., друкованих наукових статей, посібників, присвячених проблемі використання стовбурових клітин у стоматології та щелепно-лицевій хірургії; також було узагальнено знання та практичний досвід, отримані під час навчання на кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця. Результати оформлено у вигляді статті та презентації для доповіді.

Заключення та перспективи подальших досліджень. Аналіз фахової літератури свідчить про актуальність проблеми виділення та застосування стовбурових клітин з щелепно-лицевої ділянки у світовій та національній медичні практиці, наявність даних про суттєві переваги такого методу, зокрема: не травматичний доступний спосіб та відсутність перешкод етичного та законодавчого характеру щодо виділення матеріалу, висока концентрація та здатність мезенхімальних стовбурових клітин до самовідновлення та диференціювання, відповідно ефективність та перспективність використання у відновлювальній та регенеративній терапії щелепно-лицевої ділянки. За результатами узагальнення результатів експериментальних досліджень можна констатувати, що жирова тканина, зокрема жирові тіла Біша, завдяки своїм характеристикам є цінним та доступним джерело стовбурових клітин для тканинних інженерних цілей.

Водночас, поширення стоматологічних патологій та захворювань зумовлює необхідність подальшого вивчення, теоретичного обґрунтування, експериментальної апробації даного методу та широко застосування стовбурових клітин з щелепно-лицевої ділянки у вирішені актуальних клінічних завдань, зокрема: хірургія пародонта, реконструктивна хірургія, дентальна імплантація, регенеративна ендодонтична терапія, відновлення пошкодженого дентину, вирощування зубів з використанням біоінженерних технологій.

Дана робота не висвітлює проблему застосування мезенхімальних стовбурових клітин з щелепно-лицевої ділянки повною мірою, представляє найбільш актуальні її аспекти, що і стане перспективою подальших досліджень.

References

1. Maximow A. Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere. Originally in: *Folia Haematologica*. 8.1909: 125-34. Republished in: Cell Ther Transplant. 2009; 1: e.000040.01. doi: 10.3205/ctt-2008-en-000040.01 [German]

2. Wei X, Yang X, Han ZP, Qu FF, Shao L, Shi YF. Mesenchymal stem cells: a new trend for cell therapy. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2013; 34: 747-54.
3. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006; 126: 663-76.
4. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell.* 2007; 131(5): 861-72.
5. Petrenko OY, Ivanov EN, Petrenko YO. Stvolovi klityny z zhyrovoyi tkanyny [Adipose Stem Cells]. *Biotekhnologiya*. 2008; 1(4): 39-48. [Ukrainian]
6. Zhang HM, Yan YP, Qi KM, Wang JQ, Liu ZF. Anatomical structure of the buccal fat pad and its clinical adaptations. *Plastic and reconstructive surgery*. 2002; 109(7): 2509-18. PMID 1204558. doi: 10.1097/00006534-200206000-00052
7. Mitsu M, Sonal A, Harsh Sh, Siddharth V, Jigar D, Lalit S. Buccal Fat Pad-Derived Stem Cells for Repair of Maxillofacial Bony Defects. *J Maxillofac Oral Surg*. 2019 Mar; 18(1): 112–23. doi: 10.1007/s12663-018-1106-3
8. Farré-Guasch E, Martí-Pagè C, Hernádez-Alfaro F, KleinNulend J, Casals N. Buccal fat pad, an oral access source of human adipose stem cells with potential for osteochondral tissue engineering: an in vitro study. *Tissue Eng Part C Methods.* 2010 Oct; 16(5): 1083-94
9. Min-Keun K, Wonil H, Seong-Gon K. The use of the buccal fat pad flap for oral reconstruction. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2017 Dec; 39(1): 5. doi: 10.1186/s40902-017-0105-5
10. Subramaniam S, Gomez M, Maza G, Prevedello DM, Carrau RL. Does 3D volumetric analysis predict the reach of endoscopically harvested buccal fat pad flap. *Laryngoscope*. 2019 Dec. doi: 10.1002/lary.28487
11. Chalisserry EP, Nam SY, Park SH, Anil S. Therapeutic potential of dental stem cells. *J Tissue Eng*. 2017 May 23; 8: 2041731417702531. doi: 10.1177/2041731417702531
12. Montero JF, de Souza HC, Martins MS, Oliveira MN, Benfatti CA, de Souza Magini R. Versatility and Importance of Bichat's Fat Pad in Dentistry: Case Reports of Its Use in Occlusal Trauma. *J Contemp Dent Pract*. 2018 Jul 1; 19(7): 888-94. PMID: 30066696. doi: 10.5005/jp-journals-10024-2352
13. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell.* 2002; 13(12): 4279-95.
14. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2001; 7(2): 211-8.
15. Khojasteh A, Sadeghi N. Application of buccal fat pad-derived stem cells in combination with autogenous iliac bone graft in the treatment of maxillomandibular atrophy: A preliminary human study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2016; 45(7): 864-71. doi: 10.1016/j.ijom.2016.01.003
16. Khojasteh A, Kheiri L, Behnia H, Tehranchi A, Nazeman P, Nadjmi N, et al. Lateral Ramus Cortical Bone Plate in Alveolar Cleft Osteoplasty with Concomitant Use of Buccal Fat Pad Derived Cells and Autogenous Bone: Phase I Clinical Trial. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 6560234. doi: 10.1155/2017/6560234.
17. Rusanov VP, Ermukhanova GT, Myrzakulova UR, Bymenov KS, Turdyev N, Khalmurzaev A. Kafedra stomatologyy detskogo vozrasta, khyrurgycheskoy stomatologyy KazNMU im SD Asfendyyarova. Obosnovanye prymenenyya transplantata na osnove autologychnykh multypotentnykh mezenkhymalnykh stromalnykh kletok zhyrovoy tkany v khyrurgycheskom lechenyy eksperymentalnogo paradontyta. *Vestnyk KazNMU*. 2016; 1: 1301-310.
18. Hernández-Monjaraz B, Santiago-Osorio E, Ledesma-Martínez E. Retrieval of a periodontally compromised tooth by allogeneic grafting of mesenchymal stem cells from dental pulp. *Journal of International Medical*. 2018 June; 18: 2983-93 doi: 10.1177/0300060518773244

УДК 616.314.18-002.4/611-013.3/612.6.03

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ИЗ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ: ОСОБЕННОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Литовченко В. П.

Резюме. В статье представлены актуальность, теоретические аспекты и особенности практического применения стволовых клеток челюстно-лицевой области в лечении стоматологических заболеваний; в результате анализа литературы обобщенно преимущества такого метода: доступный способ и отсутствие препятствий этического и законодательного характера относительно выделения материала, высокая концентрация и способность мезенхимальных стволовых клеток к самовосстановлению и дифференцировки, соответственно эффективность и перспективность использования в восстановительной и регенеративной терапии челюстно-лицевой области. Рассмотрены также характеристики жировых тел Биша, которые предопределяют целесообразность использования их в качестве инновационного, ценного, доступного источника жировых стволовых клеток для тканевых инженерных целей.

В то же время, распространение стоматологических патологий и заболеваний вызывает необходимость дальнейшего изучения, теоретического обоснования, экспериментальной апробации данного

метода и широко применения стволовых клеток с челюстно-лицевой области в решении актуальных клинических задач, в частности: хирургия пародонта, реконструктивная хирургия, дентальная имплантация, регенеративная эндодонтическая терапия, восстановление поврежденного дентина, выращивания зубов с использованием биоинженерных технологий.

Цель исследования – анализ научно-теоретических и клинических аспектов применения стволовых клеток, полученных из челюстно-лицевой области, как инновационного подхода в стоматологии.

Использованы методы теоретического анализа литературных источников, представленных в научных изданиях, включенных в наукометрические базы данных PubMed, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals, Google Scholar, Web of Science, Scopus, Medline и др.; обобщение знаний, полученных во время обучения на кафедре хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НМУ имени Богомольца.

Ключевые слова: стволовые клетки, мезенхимальные стволовые клетки из челюстно-лицевой области, стоматология, челюстно-лицевая хирургия.

UDC 616.314.18-002.4/611-013.3/612.6.03

Stem Cells from the Maxillofacial Area: Features and Perspectives of Application

Lytovchenko V.

Abstract. The article presents the topicality, theoretical aspects and features of the use of stem cells from the maxillofacial area in the treatment of dental diseases. The analysis of literature generalizes the advantages of this method: a less traumatic accessible method and no obstacles of ethical and legislative nature in the allocation of material, high concentration and ability of mesenchymal stem cells to self-renewal and differentiation, respectively, the effectiveness and prospect of use in restorative therapy facial area. We also considered the characteristics of fat pad determining the appropriateness of using them as an innovative, valuable, affordable source of fat stem cells for tissue engineering purposes.

At the same time, the spread of dental pathologies and diseases causes the need for further study, theoretical substantiation, experimental testing of this method and widespread use of stem cells from the maxillofacial area in solving topical clinical problems, in particular: restoration of damaged dentin, growing teeth using bioengineering technologies.

The article describes the characteristics of adipose tissue, which largely determine the feasibility of its use as a source of stem cells; selection features and basic properties of stem cells; case of stem cells from the maxillofacial area (about eight unique populations of «dental» stem cells). As a result of literature analysis, the sequence of surgical technique for removal of fat bodies is presented; modern algorithm for obtaining stem cells from of fat pad; a number of experiments on the use of adipose stem cells (clinical study of the closure of the maxillofacial area defect, the study of using mesenchymal stem cells of adipose tissue in the treatment of periodontitis, the clinical case of the local periodontitis treatment using stem cells from the pulp).

The purpose of the study was to analyze the scientific-theoretical and clinical aspects of using stem cells derived from the maxillofacial area as an innovative approach in dentistry.

Methods of theoretical analysis of the literature sources presented in scientific publications included in scientometric databases PubMed, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals, Google Scholar, Web of Science, Scopus, Medline, etc. were used; generalization of the knowledge obtained during the training at the Department of Surgical Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery of the Bogomolets National Medical University.

Keywords: stem cells, mesenchymal stem cells from maxillofacial area, dentistry, maxillofacial surgery.

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.

Стаття надійшла 24.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.082
UDC 616-008.64: 612.22]:[591.33:599.323.452]=111

Patat Dilara, Nisari Mehtap

HYPOXIA MODELING TECHNIQUE IN WHOLE RAT EMBRYO CULTURE

Erciyes University, School of Medicine, Department of Anatomy, Kayseri, Turkey

dilara.patat@gmail.com
mehtaph@erciyes.edu.tr

Hypoxia means a decrease in the oxygen level in the body tissues, which causes a decline in the vital activities of the cells. Under lower oxygen concentration, oxidative stress occurs due to free radicals' accumulation in the body tissues. The free radicals are natural products of physiological activity in the body. The free radicals contribute the oxidant-antioxidant levels to keep in balance in the organism. If the free radicals disrupt the oxidant-antioxidant balance, tissue integrity is destroyed. In parallel with, when the oxygen concentration falls below 6%, defects appear in iron metabolism, glucose metabolism, neurogenesis, angiogenesis, and cell proliferation. As conclusion, the cells develop some adaptive responses to survive under hypoxic conditions.

The hypoxia involves both pathophysiological conditions such as; mountain sickness, cancer, obstructive sleep apnea, atherosclerosis, ischemic disease and physiological processes during embryo development. In the early embryonic stage, hypoxia prevents cell proliferation and causes neural cell death. At the same time, craniofacial malformations occur depending on the hypoxia.

The hypoxia comprises four-category as hypoxic, anemic, hypoperfusion, and histotoxic. In this review, particularly emphasized on the embryos exposed to histotoxic hypoxia, which exists in the event of oxidative stress that occurs to the accumulation of free radicals in the culture medium. The embryo culture procedure allows to study early development activities because of maternal metabolism is disabled. In this way, the embryo is examined directly without maternal effects.

In this review, it is discussed how the histotoxic hypoxia is induced due to changes in gas rates in embryo culture medium. This review aims to provide information about the effects of antioxidant substances and plant extracts application to remove hypoxia induced free radicals accumulation ended with oxidative stress on the morphological development of the embryo.

Thus, morphological scoring parameters, yolk sac diameter, head-aft length, somite number are observed and many biochemical parameters, histological and molecular biological examinations are made with this technique.

Keywords: Hypoxia, Embryo Culture, Rat, Embryo Development.

INTRODUCTION

Hypoxia. Oxygen is one of the basic molecules for living aerobic organisms. The main aim of the oxygen is to ensure the formation of ATP (Adenosine Triphosphate) since it is the last electron acceptor in oxidative phosphorylation. ATP is used in many cellular reactions. In other words, the cells must maintain their vital functions. For a cell to maintain its viability under normal oxygen levels, it is necessary to maintain the cellular ATP/ADP (Adenosine Diphosphate) ratio at a high and permanent level. Hypoxia means a decrease in the oxygen level in the body tissues, which causes a decline in the vital activities of the cells. In addition to hypoxia, different terms are used to reduce oxygen levels [1]. One of them is hypoxemia. Hypoxemia is determined as a decrease in oxygen (PaO_2; oxygen pressure) level in the blood. More specifically, it is oxygen deficiency in arterial blood. Hypoxia particularly occurs during ischemia. Ischemia occurs when a part of the body cannot receive enough blood and oxygen due to a regional decrease or cut in the blood flow. It usually happens due to spasm, compression or obstruction of the arteries; the brain, heart, legs, and intestines may be affected. Its symptoms and treatment vary depending on where it occurs and the affected area of the brain. Ischemia may develop as a result of blockage in vessels by a clot or mechanical agent. Ischemia is not only characterized a restriction of oxygen delivery in blood supply to tissues but also, decrease of nitrogen levels and accumulation of metabolic residues such as CO_2, lactic acid and ammonia [2, 3].

Classification of Hypoxia. The first classification of hypoxia was made by Barcroft. This classification is divided into Anoxic, Anemic and Stagnant Hypoxia. Barcroft used the term anoxic in place of the term hypoxic [4]. Later, Peters and Van Slyke were found a

new category which is histotoxic hypoxia and included this category to old one [5].

a) Hypoxic Hypoxia is the most common form of hypoxia. Hypoxemia is a decline of oxygen pressure in the blood. Hypoventilation (for example, in COPD), changes in ventilation/perfusion ratio, anatomic shunts, diffusion disorders, and high altitude are among the causes of the hypoxic hypoxia. At sea level, the capacity of the oxygen to carry from air in the atmosphere to blood and tissues is higher than at high altitudes [6]. In high altitude areas, even if for instance, a person is healthy at the mountain peak, he/she may be exposed to hypoxia due to lack of oxygen [7].

The effects of exposure to hypoxia (acute or chronic) vary according to cell and tissue types [7]. Most of the energy required for the survival of the organism is obtained by the oxidative phosphorylation. In the case of hypoxia, anaerobic glycolytic (respiration), which produces less energy, is effective. Thus, hypoxia also causes a decrease in adenine dinucleotide (NADH) production and various disorders in the organism. Reactive oxygen species can be formed by xanthine oxidase, mitochondrial electron transport chain, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase and other metabolic pathways (β-oxidation). The accumulation of reactive oxygen species primarily damages the brain. It is considered that the brain is the most susceptible organ against hypoxia due to its high necessity for oxygen when the skeletal muscle is the most resistant organ to hypoxia [8].

b) *Anemic Hypoxia* means the oxygen amount of blood is less than normal PaO_2 due to reduced amount of hemoglobin. When hemoglobin value is halved, the amount of O_2 transported to the tissues is reduced by half. Anemia and acute massive blood loss are typical causes of anemic hypoxia.

c) *Hypoperfusion Hypoxia* occurs due to the disruption of the hemodynamics of the circulatory system, in spite of the sufficient amount of oxygen absorbed into the body by the lungs. Shocks and ischemia are characterized by ischemic hypoperfusion hypoxia and heart failure is accompanied by stagnant hypoperfusion hypoxia.

d) *Histotoxic Hypoxia* can occur from poisoning (cyanide poisoning) that prevents cells from generating energy from oxygen. The amount of oxygen reaching in the tissues is normal, but the tissues cannot use the oxygen due to the various reasons such as inhibition of cellular enzyme systems, cyanide poisoning or decrease in cell membrane permeability on the occasion of the use of certain anesthetics and narcotics [6]. Hypoxia causes oxidative stress in fetal and adult tissues. The cellular damage occurs as a result of excessive production of the reactive oxygen species with oxidative stress [8]. Although it varies from tissue to tissue, the minimum PaO_2 required at the tissue level for adequate oxygenation is 20 mm Hg. Tissue hypoxia is a visible condition in chronic inflammatory diseases. Hypoxia also plays an important role in the formation and function of vascular smooth muscle cells [9].

Local or systemic formation of hypoxia also affects the organism's response to hypoxia. By increasing angiogenesis, dopamine decarboxylase activity, pulmonary ventilation, and erythropoiesis, systemic and tissue-level hypoxia provide more oxygen to the tissues.

At the cellular level, hypoxia causes an increase in vascular endothelial growth factor (VEGF), heat shock proteins (HSP), reactive oxygen and nitrogen species (ROAT), primarily the activity of hypoxia-induced factor (HIF). Moreover, the production of glycolytic enzymes required for glucose transport and anaerobic respiration into the cell increases with hypoxia [10].

Oxidative Stress. Oxidative stress is defined as the deterioration of the balance between the oxidants and antioxidants, that the cell has gained an increase in oxidant direction. The oxidants cause oxidation of various structures in the cell (lipid, protein, carbohydrate) and DNA fragmentation, leading to deterioration of the cell's structural and functional integrity. It consists of reactive oxygen derivatives (ROS), reactive nitrogen derivatives (RNS) and sulfur-based oxidants resulting from the use of molecular oxygen in living organisms that consume oxygen. The reactive oxygen and nitrogen species are the most important oxidant substances as known [11].

Free Radicals. Free radicals are defined as molecules, atoms or ions that have one or more unpaired electrons, which can strongly cause cellular damage in their final orbit. Delocalized electrons make free radicals unstable. Therefore, free radicals try to stable. Since free radicals are reactive, they react with molecules in the environment and cause oxidative damage [12]. The free radicals are also called oxidant molecules. Reactive free radicals cause damage to many biological materials such as DNA, protein, lipid and nucleotide structures [13].

Overproduction of the free radicals causes oxidative damage to biomolecules (proteins, lipids, carbohydrates, and DNA) and can lead to cell damage or death [14]. The harmful effects of reactive oxygen derivatives on the organism are balanced by the antioxidant defense system. During the equilibrium state, cytotoxicity doesn't occur in the organism. When the equilibrium disrupts in the direction of free radicals, this condition causes oxidative stress. In this case, a series of pathological events emerges [15].

HYPOXIA EMBRYO CULTURE TECHNIQUE

Selection and mating of experimental animals. A *Wistar albino* (150-250 g) adult female rat is kept in the same cage with an adult *Wistar albino* male rat during the night (between 17.00 and 08.00) for mating. The animals tend to mate in the middle of the dark period. Therefore, the female rats are separated from the partners at 08.00 a.m. and the vaginal smears are viewed from them. The female rats, a sperm is seen in the vaginal smear, are considered to be half a day pregnant (0.5) and taken to a separate cage and fed for 9 days with a normal diet [16, 17]. All animal experiments were performed according to international principles "of the European Convention for the Protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes" (Strasbourg, 18.03.1986)

Preparation of Culture Medium (Serum). Ether anesthesia is applied to 8-10 months old male (300-350 g) rats to form the culture medium for embryos growing (**Figure 1**). Whether the rat is under anesthesia, should be checked with eye reflex. After control, the rat is laid on its back on a flat background. It is fixed with the help of a package tire so that the front and hind legs are stretched [18].

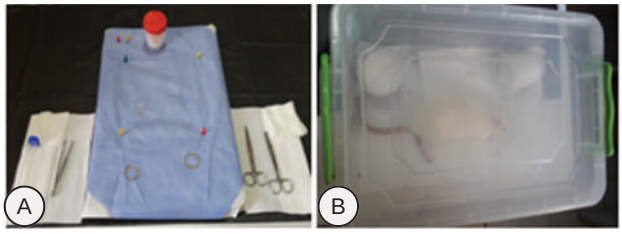

Figure 1. Explantation of embryos; A) general appearance of the materials B) anesthesia of the rat

The rat's anterior abdominal wall is cleaned with 70% ethyl alcohol. It is opened with the help of sterile forceps and scissors. The abdominal organs are pushed to the right side of the rat to make the abdominal aorta apparent. A 10 ml sterile injector is injected through the aortic bifurcation to bleed as much blood as possible (approximately 8-10 ml) despite the amount of blood varies depending on the age and weight of the animal (**Figure 2**). As soon as the blood is collected, it is centrifuged at 3000 rpm for 5 minutes. Afterward, the falcon tubes containing the serum can stand for 30 minutes in the water bath is set to 56° C. Later, the serum is filtrated 0.22 µm filter. 100 IU/ml penicillin and 100 g/ml streptomycin (10 µl penicillin/streptomycin per 1 ml serum) is added depending on the amount of serum. After preparation, the whole serum is placed to -20° C. When the serum is to be used, it is kept in a water bath or an incubator at 37° C in that it is made ready for use [19].

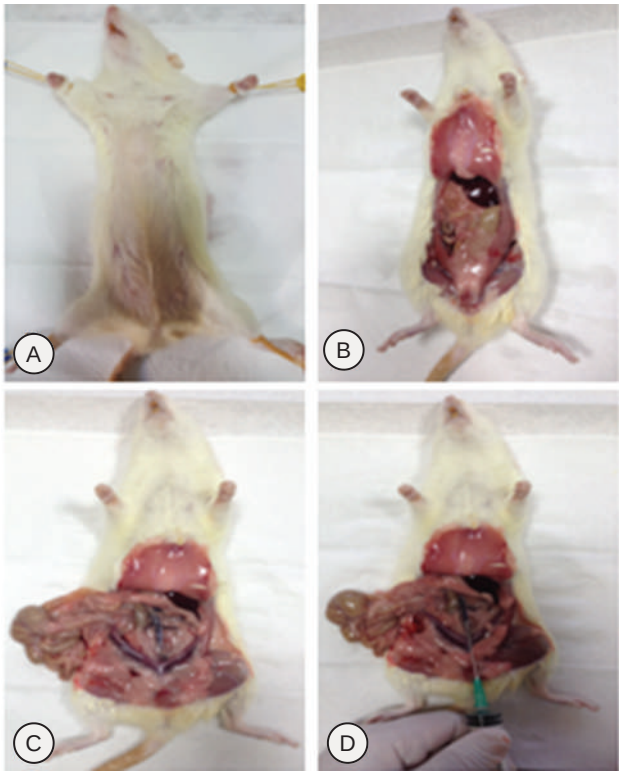

Figure 2. Removing embryos from rats of nine and half day-old pregnant rats

Notes: A) the rat view; B) abdominal wall removal and appearance of organs; C) removal of organs and clarification of abdominal aorta; D) blood collection from bifurcation aorta

Embryos Removal and Culture. Embryos placed in the uterine horn are kept undamaged and transferred into a sterile petri dish with Hanks' solution (HSS's Balanced Salt Solution). Embryos varying between 6 and 16 are separated from each other using sterile scissors and forceps (**Figure 3** and **Figure 4**) [20].

All procedures after this step are carried out in a lamin-air flow cabinet in a semi-sterile environment under a stereomicroscope. A sterile pair of forceps is inserted through the uterine horn to carefully open the uterine muscle along the antimesometrial margin. Decidual tissue is exposed and held on its narrow pole.

A longitudinal incision is made by entering the middle of the other wide pole. The embryo, which is then divided into two equal parts longitudinally and located in the narrow pole of the decidua, is made visible by removing the embryo without damaging it and slowly scraping it from the decidual tissue with forceps. Reichert's membrane, which surrounds the embryo in rodents, prevents the growth of the embryo in the culture medium and removed from the embryonal pole with the help of sterile forceps (**Figure 5**).

This process is carefully applied to all conceptuses and, at the end of this procedure, the embryos

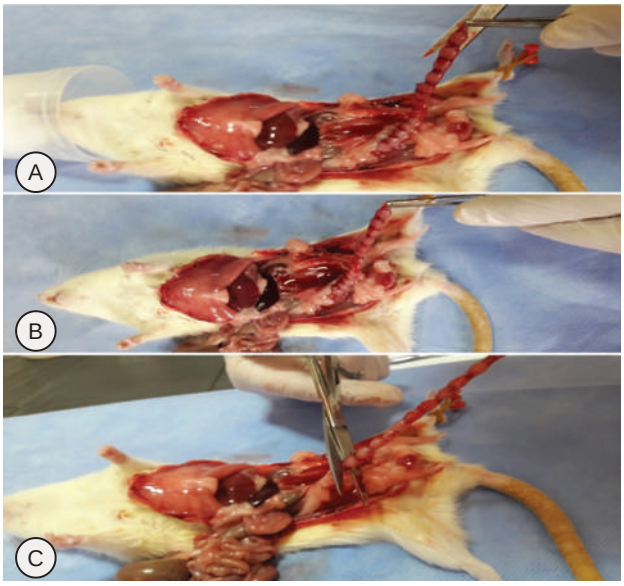

Figure 3. Uterine horn explantation; A-C) removal of uterine horn from rat

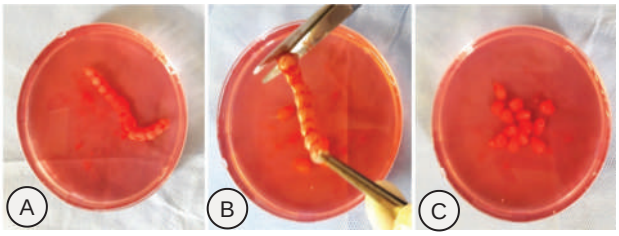

Figure 4. Preliminary preparation steps for explanting embryos; A-C) inclusion of uterine horn into HBSS and separation of embryos from each other

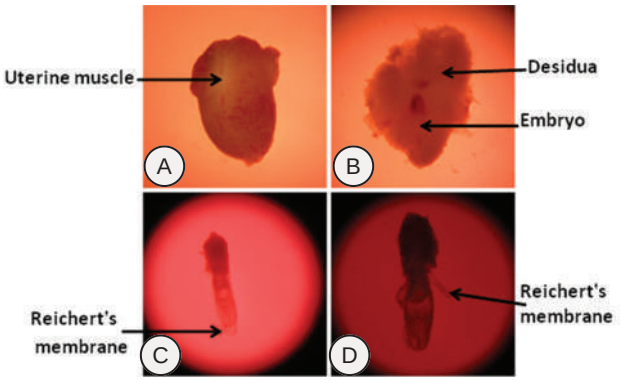

Figure 5. Stages of embryo culture A) uterine muscle view B) decidua view
C) reichert's membrane view D) embryo view

are taken in a small sterile petri dish which consists of HBSS [21].

Culturing Embryos. The embryos that were damaged or had growth deficiency, should not be placed in the culture. Undamaged embryos are placed in groups of 5 with a sterile glass Pasteur pipette into 60 ml sterile transparent glass culture bottles containing 1 ml of serum (1 embryo / 1 ml of serum) for each embryo, in which, a total of 5 ml normal rat serum. Immediately after the embryos are taken into the culture bottles, the gassing procedure is performed with a gas mixture containing 5% O_2, 5% CO_2, 90% N_2 (1st gas mixture) for 1 minute. As soon as the gassing process is finished, these bottles are sealed tightly with a sterile cork stopper and placed on a rotating roller incubator at about 30 rpm (30rpm/min) in a 37 ° C stove.

Twenty-four hours after explant, once again, these bottles are removed from the incubator and the cork stoppers are opened. The gas mixture containing 20% O_2, 5% CO_2 and 75% N_2 (2nd gas mixture) is given for 1 minute. These bottles are closed again and placed in the incubator. Four hours before morphological scoring of the embryos, the gas mixture containing 40% O_2, 5% CO_2, 55% N_2 (3rd gas mixture) is given for 1 minute.

Forming Hypoxia in the Embryo Culture. For the hypoxia groups, the embryos are gassed for 1 minute with the gas mixture containing 5% O_2, 5% CO_2, 90% N_2 (1st gas mixture) immediately after being taken into the culture bottles. Twenty-four hours after explantation, the gas mixture containing 5% O_2, 5% CO_2, 90% N_2 (1st gas mixture) is given for 1 minute according to the hypoxia gassing rate. Thus, the hypoxic condition is formed in the culture medium. At the end of the procedure, four hours before morphological scoring of the embryos, the gas mixture containing 40% O_2, 5% CO_2, 55% N_2 (3rd gas mixture) is given for 1 minute (**Table 1**) [22].

Table 1 – Gas Rates Used in Culture Medium

	GAS RATES
CONTROL	Gas mixture containing 5% on first day, 20% on second day, 40% on third day
HYPOXİC	Gas mixture containing 5% on first day, 5% on second day, 40% on third day

These embryos kept in culture medium for forty-eight hours are transferred to the sterile Petri dishes containing HBSS (**Figure 6-7**). These embryos are individually evaluated under the stereomicroscope

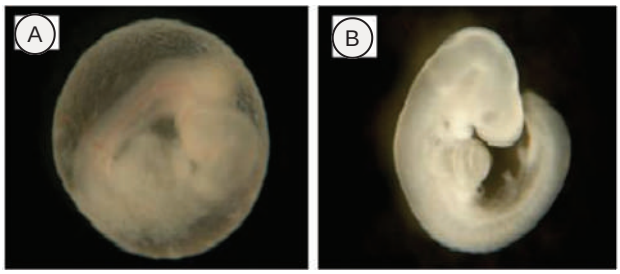

Figure 6. Control Group A) yolk sac view B) embryo view

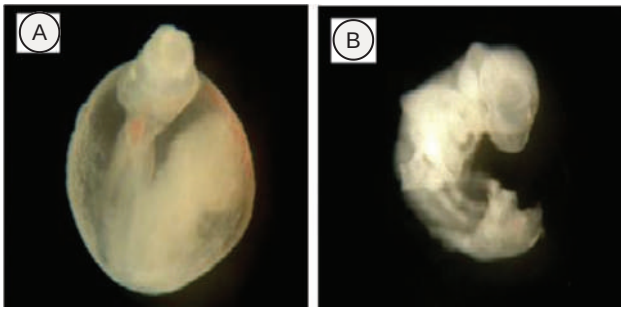

Figure 7. Hypoxic Group A) yolk sac view B) embryo view

according to the morphological scoring method developed by Van Maele-Fabry et al. [23].

To measure the yolk sac diameters and crown-rump lengths of these embryos, the eleven and half days (11,5) embryos, put in the sterile petri dish. Before and after removal of the yolk sacs, they are evaluated under the stereomicroscope and photographed.

Since all major organ systems begin to take form after implantation of the embryo into the uterine wall during mammalian development, in vivo studies on the embryo at this stage are quite limited. Because the embryo is implanted into the endometrium during this period, it cannot be followed. It is very small for amnioscopy, radiological methods, or ultrasonography. Physiological differences in maternal metabolism encountered in vivo studies also make it difficult for human results to be interpreted. The reason is that the teratogens may show species-specific changes [5].

Conclusion. It can be concluded that, by using the hypoxic embryo culture model, it is possible to obtain information about the effects of antioxidant substances and the plant extracts on the morphological development of the embryo owing to the free radicals generating oxidative stress.

References

1. Li J, Bosch-Marce M, Nanayakkara A, Savransky V, Fried SK, Semenza GL, et al. Altered metabolic responses to intermittent hypoxia in mice with partial deficiency of hypoxia-inducible factor-1α. *Physiol Genomics.* 2006; 25: 450-7. https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00293.2005
2. Zauner A, Daugherty WP, Bullock MR, Warner DS. Brain oxygenation and energy metabolism: part-biological function and pathophysiology. *Neurosurgery.* 2002; 51(2): 289-301. DOI: 10.1227/01.neu.0000068349.22859.c6
3. Sharp FR, Ran R, Lu A, Tang Y, Strauss KI, Glass T, et al. Hypoxic preconditioning protects against ischemic brain injury. *NeuroRx.* 2004; 1: 26-35. DOI:10.1602/neurorx.1.1.26
4. Barcroft J. On anoxemia. *Lancet.* 1920; 2: 485.
5. Peters JP, Van Slyke DD. Quantitative clinical chemistry. *American Journal of Clinical Pathology*. 1932; 2(6): 492. https://doi.org/10.1093/ajcp/2.6.492
6. Guyton AC. *Texbook medical physiology*. USA: Elsevier Inc.; 2011. p. 537-9.
7. Welsh DJ, Peacock AJ. Cellular responses to hypoxia in the pulmonary circulation. *High Altitude Medicine and Biology*. 2013; 14: 111–6. DOI: 10.1089/ham.2013.1016
8. Araneda OF, Tuesta M. Lung Oxidative Damage by Hypoxia. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2012. Available from: https://www.hindawi.com/journals/omcl/2012/856918/. DOI: 10.1155/2012/856918
9. Hua F, Fengming L, Li Y, Wenchao W, Xiaojing L. Hypoxia stimulates the expression of macrophage migration inhibitory factor in human vascular smooth muscle cells via HIF-1α dependent pathway. *BMC Cell Biol.* 2010; 11: 66.
10. Reyes JG, Farias JG, Olavarrieta-Henriquez S. Madrid E, Parraga M, Zepeda AB, et al. The hypoxic testicle: Physiology and pathophysiology. Oxid Med Cell Longev. 2012; 2012: 929285. DOI: 10.1155/2012/929285
11. Kulkarni AC, Kuppusamy P, Parinandi N. Oxygen, the lead actor in the pathophysiologic drama: Enactment of the trinity of normoxia, hypoxia, and hyperoxia in disease and therapy. *Antioxidant and Redox Signaling*. 2007; 9: 1717–30. DOI: 10.1089/ars.2007.1724
12. Cakatay U, Kayali R. Serbest radikal biyokimyasinin tarihsel sürecteki gelisimi. *Cerrahpasa Journal of Medicine*. 2006; 37: 162-7.
13. Gracy RW, Talent JM, Kang Y, Conrad CC. Reactive oxygen species: The unavoidable environmental insult? *Mutat Res*. 1999; 428(1-2): 17-22. DOI: 10.1016/s1383-5742(99)00027-7
14. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition.* 2002; 18: 872-9. DOI: 10.1016/s0899-9007(02)00916-4
15. Yen GC, Wu JY. Antioxidant and radical scavenging properties of extracts from Ganoderma tsugae. *Food Chem*. 1999; 65: 375-9.
16. Nisari M, Ulger H, Unur E, Karaca O, Ertekin T. Effect of interleukin 12 (IL-12) on embryonic development and yolk sac vascularisation. *Bratisl Lek Listy*. 2014; 115(9): 532-9. DOI:m10.4149/BLL_2014_103
17. Nisari M, Ulger H. The Embryo Culture Techniques. *Journal of Health Sciences.* 2010; 19(3): 216-25.
18. Unur E, Ulger H, Ekinci N, Hacıalioglulları M, Ertekin T, Kilic E. Effect of Anti-Basic Fibroblast Growth Factor (Anti-bFGF) on In Vitro Embryonic Development in Rat. *Anat Histol Embryol.* 2009; 38(4): 241–5. DOI: 10.1111/j.1439-0264.2009.00927.x

19. Ertekin T, Ulger H, Nisari M. Effects of Angiostatin on in vitro Embryonic Rat Development. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. 2011; 17: 843-7. DOI: 10.9775/kvfd.2011.4637
20. Ulger H, Ozdamar S, Unur E, Pratten M. The Effect of Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) on in vitro Embryonic Growth, Heart and Neural Tube Development in Rat. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2009; 673-9.
21. Tekinarslan II, Unur E, Ulger H, Ekinci N, Ertekin T, Hacıalioğulları M, et al. FGF-9'un In Vitro Embriyonik Gelişim Üzerine Etkileri. *Balkan Med J*. 2011; 28: 18-22. DOI: 10.5174/tutfd.2009.02019.2
22. Torun YA, Ozdemir MA, Ulger H, Haciallogullari M, Akalin H, Patıroglu T, et al. Erythropoietin improves brain development in short-term hypoxia in rat embryo culture. *Brain Dev.* 2014 Nov; 36(10): 864-9. DOI: 10.1016/j.braindev.2014.01.005
23. Van Maele-Fabry G, Delhaise F, Picard JJ. Morphogenesis and Qualification of the Development of Post-implantation Mouse Embryos. *Toxicol In Vitro*. 1990; 4: 149-56. DOI: 10.1016/0887-2333(90)90037-t

УДК 616-008.64: 612.22]:[591.33:599.323.452]=111

МЕТОДИКА МОДЕЛИРОВАНИЯ ГИПОКСИИ В КУЛЬТУРЕ ЦЕЛЫХ КРЫСИНЫХ ЭМБРИОНОВ

Патат Дилара, Нисари Мехтап

Резюме. Гипоксия означает снижение уровня кислорода в тканях организма, что вызывает снижение жизнедеятельности клеток. При снижении концентрации кислорода возникает окислительный стресс из-за накопления свободных радикалов в тканях организма. Свободные радикалы являются естественными продуктами физиологической активности в организме. Они способствуют поддержанию окислительно-антиоксидантного баланса в организме. Избыток свободных радикалов нарушает окислительно-антиоксидантый баланс, и ткани повреждаются. Параллельно с тем, как концентрация кислорода падает ниже 6%, возникают нарушения метаболизма железа, метаболизма глюкозы, нейрогенеза, ангиогенеза и пролиферации клеток. Как результат, клетки развивают некоторые адаптивные реакции, чтобы выжить в условиях гипоксии.

Гипоксия возникает как в патологических условиях, таких как горная болезнь, рак, обструктивное апноэ во сне, атеросклероз, ишемическая болезнь, так и при физиологических процессах во время развития эмбриона. На ранней эмбриональной стадии гипоксия предотвращает пролиферацию клеток и вызывает гибель нервных клеток. В то же время появляются черепно-лицевые пороки развития, зависимые от гипоксии.

Выделяют четыре вида гипоксии: гипоксическая, анемическая, гипоперфузионная и гистотоксическая. В данном обзоре особо внимание уделяется зародышам, подверженным гистотоксической гипоксии, которая существует в случае окислительного стресса, возникающего при накоплении свободных радикалов в культуральной среде. Процедура культивирования эмбрионов позволяет изучать их жизнедеятельность на раннем этапе развития в условиях отключения от метаболизма матери. Таким образом, эмбрион исследуется напрямую, без материнского влияния.

В обзоре обсуждается, как возникает гистотоксическая гипоксия в связи с изменениями газового состава в среде культивирования эмбрионов. *Целью данного* обзора является предоставление информации о влиянии применения антиоксидантных веществ и растительных экстрактов с целью устранения накопления свободных радикалов, вызванного гипоксией и заканчивающегося окислительным стрессом, на морфологическое развитие эмбриона.

Таким образом, с помощью этой методики исследованы морфологические критерии оценки, диаметр желточного мешка, длина голова-хвост, количество сомитов, проводятся исследования многих биохимических параметров, гистологические и молекулярно-биологические исследования.

Ключевые слова: гипоксия, культура эмбрионов, крыса, развитие эмбрионов.

УДК 616-008.64: 612.22]:[591.33:599.323.452]=111

МЕТОДИКА МОДЕЛЮВАННЯ ГІПОКСІЇ В КУЛЬТУРІ ЦІЛИХ ЕМБРІОНІВ ЩУРІВ

Патат Ділара, Нісарі Мехтап

Резюме. Гіпоксія означає зниження рівня кисню в тканинах організму, що викликає порушення життєдіяльності клітин. При зниженні концентрації кисню виникає окиснювальний стрес через накопичення вільних радикалів в тканинах організму. Вільні радикали є природними продуктами фізіологічної активності в організмі. Вони сприяють підтримці окиснювально-антиоксидантного балансу в організмі. Коли надлишок вільних радикалів порушує окиснювально-антиоксидантний баланс, тканини пошкоджуються.

Паралельно з тим, як концентрація кисню падає нижче 6%, виникають порушення метаболізму заліза, метаболізму глюкози, нейрогенезу, ангіогенезу і проліферації клітин. Як результат, клітини розвивають деякі адаптаційні реакції, щоб вижити в умовах гіпоксії.

Гіпоксія виникає як в патологічних умовах, таких як гірська хвороба, рак, обструктивне апное уві сні, атеросклероз, ішемічна хвороба, так при фізіологічних процесах під час розвитку ембріона. На ранній ембріональній стадії гіпоксія запобігає проліферації клітин і викликає загибель нервових клітин. У той же час з'являються черепно-лицьові пороки розвитку, залежні від гіпоксії.

Гіпоксія буває чотирьох видів: гіпоксична, анемічна, гіпоперфузійна і гістотоксична. У цьому огляді особлива увага приділяється зародкам, підданим гістотоксичній гіпоксії, яка мається в разі окисного стресу, що виникає при накопиченні вільних радикалів у культуральному середовищі. Процедура культивування ембріонів дозволяє вивчати їх життєдіяльність на ранньому етапі розвитку в умовах відключення від метаболізму матері. Таким чином, ембріон досліджується безпосередньо, без материнського впливу.

В огляді обговорюється, як виникає гістотоксична гіпоксія у зв'язку зі змінами газового складу в середовищі культивування ембріонів. *Метою даного огляду* є надання інформації про вплив застосування антиоксидантних речовин і рослинних екстрактів, з метою усунення накопичення вільних радикалів, яке викликане гіпоксією і призводить до окиснювального стресу, на морфологічний розвиток ембріона.

Таким чином, за допомогою цієї методики досліджені морфологічні критерії оцінки, діаметр жовткового мішка, довжина голова-хвіст, кількість сомітів, проводяться дослідження багатьох біохімічних параметрів, гістологічні та молекулярно-біологічні дослідження.

Ключові слова: гіпоксія, культура ембріонів, щур, розвиток ембріонів.

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.

Стаття надійшла 06.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.089
УДК 611.018.4.71:616.71-007.234

Рябенко Т. В.

СУЧАСНІ АСПЕКТИ РЕПАРАТИВНОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ТА АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ

Сумський державний університет, Україна

tanjasumy80@gmail.com

Відповідно проведеного аналізу сучасних літературних джерел щодо вивчення аспектів репаративної регенерації кісткової тканини були систематизовані дані про його стадійність, досліджені клітинно-молекулярних механізми репаративної регенерації кісткової тканини, проаналізовані показники кісткового метаболізму. Встановлено, що регенерація кісткової тканини безпосередньо залежить від функціональної активності остеогенних клітин. На початковій стадії репаративного остеогенезу остеокласти забезпечують резорбцію в зоні дефекту некротизованих фрагментів кістки та приймають участь у ремоделюванні кісткових фрагментів. Остеобласти утворюють первинні кісткові балки, які побудовані з колагенових фібрил. Вони синтезують кістковий матрикс, забезпечують його мінералізацію, продукують неколагенові білки. Остеоцити забезпечують передачу механічного і хімічного сигналів остеобластам та через покровні клітини остеокластам, що запускає процеси ремоделювання у кістках. Важлива роль у процесах локальної регуляції остеогенезу належить таким сигнальним шляхам як системі RANK/RANKL/OPG, кістковим морфогенетичним білкам, Wnt-сигналізації. Остеобласто- і остеокластогенез характеризують біохімічні маркери кісткового ремоделювання. Для оцінки формування кісткової тканини найбільш інформативним є визначення рівня остеокальцину, С- та N-термінального пропептидів проколагену І типу, а оцінки резорбції-концентрації С-термінального телопептида колагену І типу, тартрат-резистентної кислої фосфатази плазми крові і рівня дезоксіпиридиноліна у сечі. Застосовуючи маркери кісткового ремоделювання можна дослідити швидкість обмінних процесів у кістковій тканині, виявити пацієнтів із ризиком зниження кісткової маси, провести ранню оцінку ефективності призначеного лікування, прогнозувати ризик виникнення ускладнень та діагностувати на ранніх термінах появу кісткових метастазів.

Ключові слова: репаративна регенерація, остеобласти, остеоцити, остеокласти, маркери кісткового ремоделювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у рамках НДР кафедри морфології Сумського державного університету «Морфофункціональні аспекти порушення гомеостазу організму», № державної реєстрації 0118U006611.

Вступ. Проблема лікування хворих із переломами кісток займає провідне місце у структурі загального травматизму. Переломи кісток, зокрема довгих трубчастих, є однією із причин тривалої тимчасової втрати працездатності і первинної інвалідності у пацієнтів [1]. Вивчення механізмів репаративної регенерації кісток являється теоретичним фундаментом лікування переломів.

Мета роботи – провести аналіз сучасних літературних джерел щодо клітинно-молекулярних механізмів репаративної регенерації кісткової тканини та вивчення показників кісткового ремоделювання.

Основна частина. Репаративна регенерація являє собою відновлення тканини та органів після пошкодження. Кісткова тканина є унікальною, адже вона здатна повністю відновлювати навіть великі за довжиною дефекти на відміну від усіх інших тканин, в яких регенерація завершується утворенням сполучнотканинного рубця чи гіпертрофією органа [2].

Існує безліч думок щодо визначення терміну ”репаративна регенерація”.

Так Д. С. Саркісов вважав, що репаративна регенерація – це фізіологічна регенерація, яка відбувається в умовах екстремальних впливів на організм, але відрізняється від неї більшою інтенсивністю проявів [3].

На думку С. С. Ткаченко та В. В. Руцького, репаративна регенерація – це складний процес, який викликаний руйнуванням кісткових структур, що кількісно перевищує допустимі межі фізіологічної регенерації і направлений на відновлення анатомічної цілісності та забезпечення функції кістки [2].

Згідно тверджень О. О. Корж та Н. В. Дєдух, процеси регенерації кістки представляють собою

складне переплетення загальних впливів на системному рівні та місцевих змін тканинного метаболізму, включаючи зміни на молекулярному рівні [4].

Репаративна регенерація являє собою багатостадійний процес, в основі якого лежать диференціювання клітин, їх проліферація, резорбція пошкодженої тканини та новоутворення кістки в ході ремоделювання, формування органічного позаклітинного матриксу з наступною його мінералізацією. Ці стадії розвиваються паралельно, але на різних стадіях переважають певні процеси.

На сьогодні є багато класифікацій щодо стадій репаративної регенерації.

Корж О. О. та співавтори виділяють чотири стадії репаративної регенерації [1]:

1. Катаболізм тканинних структур, диференціація та проліферація клітинних елементів.
2. Утворення та диференціація тканинних структур.
3. Утворення ангіогенної кісткової структури.
4. Перебудова первинного регенерату.

Виноградова Т. П., Лаврищева Г. Н., Стецула В. І. виділяють три види репаративної регенерації кісткової тканини:

1. По типу первинного зрощення: діастаз до 50–100мкм, повне знерухомлення.
2. Первинно-затриманого: повна відсутність щілини, повне знерухомлення – зрощення проходить тільки по Гаверсових канальцях.
3. Вторинного зрощення кістки: зміщення відламків, рухливість – кісткова мозоль проходить десмальну і енхондральну стадії.

Зайченко І. Л. у репаративному процесі виділяє шість стадій [5]:

1. Дестабілізація клітинних елементів.
2. Клітинна проліферація.
3. Диференціація різного виду тканин (хондробластична, фібробластична, остеобластична, недиференційована сполучна і фібрилярна тканини).
4. Епігенез остеогенної тканини: шляхом прямої метаплазії і атипової енхондральної оссифікації всі види тканин переходять в остеоїдну тканину.
5. Спонгізація остеоїдної тканини і утворення остеонів.
6. Створення пластинчатої кістки.

Використовуючи результати досліджень молекулярної біології, біохімії, морфології, імуноморфології та генетики Корж Н. А. та Дєдух Н. В. виділили п'ять стадій репаративного процесу [3, 6]:

1. Запалення.
2. Диференціювання клітин і формування тканиннospецифічних структур в ділянці травми.
3. Реорганізація тканинних структур і мінералізація.
4. Ремоделювання.
5. Завершення.

Бруско А. Т., Гайко Г. В. при загоєнні переломів виділяють наступні чотири стадії: репаративна реакція, формування зрощень кісткових відломків, зрощення кісткових відломків, функціональна перебудова кісткової мозолі і зрощених відломків з формуванням органної структури кістки [7].

У першій стадії – стадії репаративної реакції – розрізняють чотири фази:

1. Гострі посттравматичні циркуляторні порушення тканинного кровопостачання.
2. Регенерація, некроз клітин та дезорганізація міжклітинних структур.
3. Проліферація мезенхімальних стовбурових клітин, які втратили життєдіяльність.
4. Диференціювання проліферуючих клітин в напрямку утворення кісткового диферону (мезенхімальна стовбурова клітина–преостеобласт–остеобласт–остеоцит).

Гострі посттравматичні циркуляторні порушення тканинного кровопостачання в ділянці перелому супроводжуються розривом періосту, ендосту, каналів остеонів, кісткового мозку, судин та нервів, м'язової та сполучної тканин, що оточують кістку [8]. Вони характеризуються крововиливами, набряком, появою макрофагальної інфільтрації та розвитком дифузних ішемічних дегенеративно-некротичних змін у тканинах. Ця фаза триває 6–18 годин з моменту травми. Друга фаза, тривалістю 8–24 години після травми, супроводжується дезорганізацією структур кісткової тканини, ознаками некрозу і макрофагальною клітинною інфільтрацією. У наступній третій фазі, через 24–72 години з моменту перелому, на фоні відновленого кровопостачання спостерігається проліферація мезенхімальних стовбурових клітин, періцитів мікроциркуляторного русла, періоста, ендоста з формуванням остеогенної тканини. В залежності від розташування проліферуючих клітин виділяють періостальне (клітини періоста), ендостальне (клітини кісткового мозку) та інтермедіарне (клітини кісткового мозку і судин центральних каналів на ділянках перелому між компактною кісткою) кістко утворення. Четверта фаза репаративної реакції супроводжується проліферацією та диференціацією остеогенних клітин в преостеобласти та остеобласти. Вони синтезують остеоїд, який після мінералізації перетворюється у грубоволокнисту кісткову тканину. Спостерігається активація остеокластів, що резорбують некротизовану кісткову тканину [5, 8].

У другій стадії (формування зрощень кісткових відломків) на 3–5 добу з моменту травми утворюється кістковий регенерат (мозоль), який поступово поширюється в проксимальному та дистальному напрямках і через 2–6 тижнів приводить до злиття і консолідації кісткових відломків [9].

Третя стадія загоєння перелому характеризується утворенням кісткових зрощень, які можуть

бути трьох типів. Первинне кісткове зрощення супроводжується прямим зрощенням відломків на рівні кортикального шару з формуванням нових остеонів. Фіброзно-хрящове зрощення характеризується розвитком в зоні перелому некрозу кісткової та м'яких тканин, в'ялою репаративною реакцією, що розвивається на значній відстані від місця перелому, та переважним розвитком фіброзної, рідше хрящової тканини. Сформоване фіброзно-хрящове зрощення внаслідок тривалої оссифікації може заміщатися кістковою тканиною, утворюючи вторинне зрощення кісткових відломків.

У четвертій стадії відбувається функціональна перебудова кісткової мозолі і зрощених відломків з формуванням органної структури кістки.

Процес регенерації відбувається за участі наступних клітин кісткової тканини – остеобластів, остеокластів і остеоцитів.

Остеобласти – кістковоутворюючі клітини, які походять із мезенхімальних стовбурових клітин. Вони округлої форми, розміром 20–30 мкм, з ексцентрично розташованим ядром, знаходяться в остеогенному шарі окістя і в периваскулярному просторі остеонів. Виділяють чотири типи ОБ: 1-й тип – преостеобласт, 2-ий тип – проліферуючий функціонально активний остеобласт, 3-ий тип – дозріваючий з гіпертрофованою ендоплазматичною мережею остеобластів, 4-ий – диференційований малоактивний остеобласт [8, 10]. Основна частина ОБ синтезують кісткову тканину доки не настане зупинка їх функції з послідуючим перетворенням їх у неактивні клітини. Вони вистилають поверхню новоутвореної кісткової тканини і за допомогою системи канальців пов`язані з остеоцитами. Менша частина ОБ інкапсулюються в остеоїдний матрикс і диференціюються в остеоцити.

Остеобласти (ОБ) мають добре розвинений апарат Гольджі та мітохондрії, завдяки чому вони синтезують значну кількість міжклітинної речовини, зокрема білки та колагенові волокна, які утворюють органічний кістковий матрикс – остеоїд. Він на 95–99% складається з колагену. ОБ синтезують колаген I типу із проколагену, який складається із одної α2- та двох α1-поліпептидних ланцюгів, що утворюють спіральну структуру [8, 10, 11]. Молекула проколагену містить два кінцевих пептиди: аміно- і карбоксітермінальні пропептиди. Після секреції проколагену остеобластами в екстрацелюлярний простір ці два пропептиди під впливом ензимів відщепляються від проколагену, який перетворюється в тропоколаген. Вільні кінцеві пропептиди із кісткової тканини потрапляють у циркулюючу кров, де можна визначити їх концентрацію імуноферментним методом. Це вказує на кількість синтезованого колагену Iтипу, причому визначення амінотермінального пропептиду більш точно характеризує його метаболізм.

Також ОБ синтезують неколагенову фракцію білків кісткового матриксу, яким належить провідна роль у його мінералізації. Це остеокальцин, остеопонтин, остеонектин, і кістковий сіалопротеїн [10, 12].

Остеокальцин – основний неколагеновий білок кістки, що бере участь у зв'язуванні кальцію і гідроксіапатитів. Він має хемотаксичний вплив на остеокласти і приймає участь у резорбції кістки. Остеонектин зв'язує колаген I типу і гідроксіапатит, приймає участь в утворенні початкового кристала (нуклеації) у мінералізації кістки. Остеопонтін також зв'язує кісткові клітини з гідроксіапатитом позаклітинного простору, але дослідження останніх років вказують на участь цього білка в метастазуванні пухлин шляхом полегшення адгезії онкоклітин в процесі інвазії

Кістковий сіалопротеїн містить сіалові кислоти. Він є кальційзв'язуючим глікопротеїном кістки, який забезпечує мінералізацію та стабілізацію структури колагену.

Остеоцити (ОЦ) – «зірчасті клітини», мають велику кількість довгих та тонких відростків. Вони поділяються на три типи. ОЦ I типу – молоді або "продукуючі", синтезують компоненти кісткового матриксу, розташовані в остеомах навколо стінок широких каналів. ОЦ II типу – зрілі або "резорбуючі", беруть участь у процесі остеолізису, розташовані в остеомах з вузькими каналами і на периферії широких каналів остенів. ОЦ III типу – "дегенеруючі", знаходяться на периферії остенів [8, 12]. Внаслідок їх деструкції вивільняється велика кількість лізосомних ферментів і відбувається остеолізіс кісткової тканини. ОЦ мають рецептор до паратгормону, синтезують остеокальцин, матриксні протеїни і склеротин, який є інгібітором Wnt-сигналу в ОБ. Основною їх функцією є передача механічного та хімічного сигналів ОБ, покровним клітинам і через них – ОК. Це потрібно для запуска процесів ремоделювання кісткової тканини як у фізіологічних, так і в патологічних умовах. Завдяки своїм відросткам, що розташовані в канальцях усієї кісткової тканини, ОЦ уловлюють інформацію про механічні пошкодження, передають сигнал ОБ і покровним клітинам, а через них ОК [13].

Остеокласти (ОК) - багатоядерні гігантські клітини, які забезпечують резорбцію компонентів кісткового матриксу. Вони розташовані на поверхні кістки в невеликих заглибленнях (ерозійні лакуни або лакуни Хаушипа). У містах контакту з ділянками резорбції кістки цитоплазма остеобластів утворює вирости у вигляді "гофрованої облямівки", що збільшує площу контакту з кісткою та полегшує

надходження в зону резорбції клітинних продуктів [8, 10]. Також ОК секретують в зону резорбції іони водню і протеолітичні ферменти (катепсин К, цистеїнпротеазу, матриксні металопротеїнази) та видаляють через базолатеральну мембрану продукти розпаду в оточуючий простір. Для здійснення такого транспорту необхідна присутність тартрат-резистентної кислої фосфатази (ТРКФ). Існує 5 видів кислих фосфатаз, які виробляються кістковою тканиною, селезінкою, еритроцитами, тромбоцитами і макрофагами. Всі види кислих фосфатаз інгібуються тартратом, крім 5-ої ізоформи, яка називається ТРКФ–5 [10].

Розрізняють наступні типи ОК: молоді, зрілі, функціонально активні та неактивні, а також ті, що гинуть. Джерелом походження ОК є макрофагально-моноцитарні клітини кісткового мозку.

Важлива роль у остеокластогенезі належить системі RANK/RANKL/OPG, яка була відкрита у 1997р. RANKL, експресований на поверхні остеобластів, зв'язується з RANK–рецептором, що розташований на мембранах клітин-попередників остеокластів. Це запускає диференціацію та активацію остеокластів. Взаємодія RANKL і RANK відбувається в присутності макрофагального колонієстимулюючого фактора (M-CSF), який через високоафінний трансмембранний рецептор (c-fms) активує внутрішньоклітинну тирозинкіназу і стимулює таким чином проліферацію і диференціацію попередників остеокластів – мононуклеарів [14, 15]. Встановлено, що активність M–CSF значно підвищується при дії на остеобласти паратиреоїдного гормона, вітаміна Д3, фактора некрозу пухлин (TNF), та знижується при дії OPG і естрогенів.

Остеопротегерин синтезується остеобластами, клітинами строми ендотелію судин та В-лімфоцитами. Це розчинний рецептор-уловлювач для RANKL, який перешкоджає взаємодії RANKL і RANK, що порушує остеокластогенез і знижує резорбцію кісткової тканини [16, 17, 18].

Разом із тим, інтерлейкіни (ІЛ)-1,3,6,11, фактор некрозу пухлин-α (ФНП-α), гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF) і простагландин Е2 (PG2) через рецептор EP4 здатні посилювати продукцію RANKL клітинами строми кісткового оточення, зокрема остеобластами, що стимулює остеокластогенез [19, 20].

Також досліджено, що продукцію ОК стимулює паратиреоїдний гормон. Він синтезується прищитоподібними залозами. Паратгормон підтримує гомеостаз кальцію шляхом вимивання кальцію з кістки в позаклітинну рідину та посилення реабсорбції кальцію в канальцях нирок. Паратгормон активує синтез кислої фосфатази, лактату і цитрату, і пригнічує синтез колагену та лужної фосфатази [21, 22]. При різкому підвищенні його рівня в крові спостерігається активація зрілих остеоцитів і резорбція ними кісткової тканини (остеоцитарний остеоліз). При тривалій гіперсекреції паратгормону посилюється остеокластогенез та знижується активність остеобластів, що пригнічує також синтез колагену. Досліджено, що тривале введення малих доз паратгормону викликає анаболічний ефект, а це, навпаки, сприяє дозріванню хряща. Також він сприяє синтезу у нирках 1,25(OH)2D3 під впливом циклічного АМФ з 25(OH)D3 [23].

На відміну від паратгормону, кальцитонін, який секретується в міжфолікулярних клітинах щитоподібної залози, зменшує кількість і активність ОК у кістковій тканині, пригнічує остеоцитний остеолізис і знижує рівень кальцію в крові. Також, кальцитонін стимулює дозрівання хондроцитів в епіфізарному хрящі [24].

Згідно досліджень останніх років, ведуча роль у регуляції остеобластогенезу належить кістковим морфогенетичним білкам (BMP, bone morphogenetic protein). Це група сигнальних факторів росту (цитокіни), які стимулюють формування енхондральної кісткової тканини та регулюють різні клітинні процеси (проліферацію, диференціювання, апоптоз, хемотаксис, ангіогенез і продукцію позаклітинного матриксу в тканинах). BMP запускають процес утворення кісткової тканини за рахунок експресії генів, що регулюють процеси диференціації мезенхімальних стовбурових клітин з послідуючим утворенням ОБ. Порушення регуляції сигнальної системи BMP дуже часто виявляються при ракових захворюваннях. Відомі 47 білків підродини BMP, що взаємодіють із специфічними BMP-рецепторами (BMPs). У процесі міжклітинних взаємодій у кістковій тканині особливо важливі наступні: BMP2 (стимулюють диференціювання остеобластів), BMP3(сприяє утворенню кісткової тканини), BMP7 (активує диференціювання остеобластів, стимулює утворення SMAD1), а також BMP8a (приймає участь у розвитку кістки і хряща). В наш час BMP використовують для стимуляції процесів регенерації. Їх вводять у кістковий імплант, звідки вони потрапляють до місця перелому для поліпшення остеогенезу [25].

Кісткові клітини виділяють у міжкістковий матрикс трансформуючий фактор росту β1 (TGFβ1), який активує диференціацію мезенхімальних стовбурових клітин за остеобластичним і хондральним типом, стимулюю процеси репаративної регенерації кісток скелета, посилює проліферацію і синтез колагену [26, 27].

Процеси, пов'язані з морфогенезом клітин, регулює також Wnt-сигналізація. Це білки, відкриті на початку 80-х років як маркери багатьох видів

ракових захворювань. Вони є також ключовими регуляторами процесів ремоделювання та регенерації кісток, диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин [28].

В основі канонічного шляху Wnt-сигналізації у кістковій тканині лежить стабілізація білка цитоплазми β-катеніну. При відсутності сигналу він неактивний і швидко руйнується. При активації β-катеніну через Wnt, сам Wnt зв'язується з поверхневими рецепторами клітин, в якості яких виступає трансмембранний білок Фрайзленда. У результаті цього гальмується руйнування β-катеніну, він накопичується в цитоплазмі і після проникає у ядро. Там він взаємодіє з білками TCF/LEF, які вибірково зв'язуються з певними білками-активаторами і послідовностями ДНК. Таким чином відбувається активація певних генів, що відповідають за регенерацію кісткової тканини [29].

Інший, неканонічний (β-катеніннезалежний) шлях Wnt-сигналізації регулює полярність клітин, стимулює метаболізм кальцію та реорганізацію цитоскелета [30].

Передача Wnt-сигналів стимулює продукцію OPG. Досліджено, що у людини в активації Wnt-сигналів залучено 22 Wnt-лігандів, зокрема Wnt1, Wnt2, Wnt2B, Wnt3, Wnt3A, Wnt4, Wnt5A, Wnt5B, Wnt6, Wnt7A, Wnt8A, Wnt8B, Wnt9A, Wnt9B, Wnt10A, Wnt10B, Wnt11, Wnt16. Антагоністами Wnt/β-катенін-сигнального шляху є склеротин-глікопротеїд, який продукується остеоцитами непошкодженої кістки. Він перешкоджає диференціюванню MSC. При виникненні пошкоджень у кістковій тканині остеоцити передають сигнал покровним клітинам, які вистилають поверхню кісткової трабекули. Під впливом простагландинів та факторів росту, що при цьому виділяються, покровні клітини відшаровуються від поверхні кістки, утворюючи специфічний навіс. Клітини навісу сполучаються з остеоцитами, з капіляром і утворюють компартмент кісткового ремоделювання [31].

Також нещодавно були відкриті наступні регулятори міжклітинних взаємодій між остеобластами і остеокластами – це семафорини та їх рецептори плексини. Семафорини утворюють родину молекул з 8 основних класів секреторних і трансмембранних білків, які відповідають за передачу сигналів по аксонам [32]. Вони регулюють ріст, розвиток і функціонування клітин нервової, серцево-судинної, імунної, дихальної, а також опорно-рухової систем. Зокрема, Semaphorin 4D (Sema4D), який є похідним остеокластів, діє на мембранний рецептор Plexin-B1, розташований на поверхні остеобластів, пригнічуючи функцію останніх. Внаслідок спостерігається активація резорбції кісткової тканини. Семафорин 3B також сприяє активації остеокластів, а Семафорин 3A, навпаки, стимулює кісткоутворення.

Виходячи з цього, для зупинки розвитку остеопенії має важливе значення інгібування семафорину 4D та семафорину 3B.

Також секреторним похідним остеокластів є білок SLIT3. Він стимулює проліферацію остеобластів завдяки активації β-катенінового шляху. Аутокринна сигналізація SLIT3 також інгібує резорбцію кістки шляхом пригнічення диференціювання преостеокластів. У експериментальних роботах Koh J. M. показано, що тварини з відсутністю SLIT3 або його рецептора Robo 1 мають низькі показники утворення кісткової тканини та високу її резорбцію [33].

Процеси кісткового ремоделювання можна оцінити завдяки аналізу 2 груп показників кісткового метаболізму, а саме маркерів кісткової резорбції (гідроксіпролін, оксіпролін, кальцій, продукти розпаду колагену I типу, піридинолін (ПІД) і дезоксіпіридинолін (ДПІД), кістковий сіалопротеїн (BSP), тартратрезистентна кисла фосфатаза (TRAP)) та маркерів синтезу кісткової тканини (остеокальцин (ОК), кісткова лужна фосфатаза (КЛФ), аміно- і карбоксікінцеві фрагменти проколагену I типу (АКФ, ККФ) [34, 35, 36].

Маркери синтезу кісткової тканини характеризують опосередковано активність остеобластів. Ці клітини приймають участь у формуванні кісткової тканини, продукують колаген I типу та інші компоненти остеоїду, беруть участь у мінералізації остеоїду гідроксиапатитом.

Першим біохімічним маркером кісткового ремоделювання є фермент лужна фосфатаза. У 1929 році він був введений у клінічну практику і в на сьогодні найширше в ній застосовується. Існує 4 ізоформи цього ферменту: кісткова, печінкова, кишкова і плацентарна. Показником активності остеобластів є кісткова лужна фосфатаза (КЛФ). Це є глікопротеїн, який приймає участь у мінералізації кісткового матриксу. Одночасне підвищення КЛФ і паратгормону вказує на розвиток остеодистрофії з високим рівнем кісткового ремоделювання, а зниження цих показників говорить про адинамічну кістку [37].

Найінформативнішим маркером формування кістки є остеокальцин. Це неколагеновий білок кісткового матриксу, що містить гідроксіапатит, є специфічним для кісткової тканини і дентину. Він синтезується переважно остеобластами і формує позаклітинний матрикс кістки. Фракція новосинтезованого ОК вивільняється в кровоток, тому саме цей маркер вказує на швидкість ремоделювання кісткової тканини. Високий рівень паратгормону в крові пригнічує активність остеобластів, які продукують

ОК, і знижує концентрацію ОК у крові та кістковій тканині [38].

У процесі синтезу колагена I типу остеобластами із проколагену I типу від нього в результаті дії специфічних ферментів відділяються аміно- та карбоксікінцеві фрагменти (АКФ, ККФ). Співвідношення між кількістю зрілого колагену, що відкладається у кістковий матрикс, та кількістю кінцевих молекул, які надходять у кровоносне русло, дорівнює одиниці. Завдяки цьому по показникам АКФ, ККФ у сироватці крові можна робити висновки про синтетичну активність остеобластів щодо синтезу ними колагену I типу [39].

Наступна група показників кісткового ремоделювання – це маркери резорбції кісткової тканини. Слід зазначити, що вони на протязі доби змінюють свій рівень, тому визначати їх необхідно в один і той самий період дня, найкраще зранку.

До маркерів резорбції кісткової тканини належать ферменти, які приймають участь у руйнуванні кісткового матриксу під впливом остеобластів, і продукти руйнування колагену I типу. Це тартрат-резистентна кисла фосфатаза (TRAP)-металовмісний ензим, один із 6 ізоферментів кислої фосфатази. Він секретується остеобластами у позаклітинне середовище під час резорбції. Існує дві форми TRAP-5a і 5в, але саме TRAP-5в виробляється остеобластами, а TRAP-5a має макрофагальне походження. Активність TRAP-5в у плазмі крові є показником процесів резорбції кістки [40].

Гідроксіпролін є основною амінокислотою у складі колагену. Він не є сутоспецифічним маркером кісткової тканини, адже лише 50% цієї амінокислоти знаходиться у кістках, а решта 50% є компонентом інших білків, зокрема еластину, ацетилхолінестерази та фактора комплемента c1q. Більша частина його після руйнування колагену окислюється у печінці і лише 15% виводиться з сечею. Рівень гідроксіпроліну залежить від дієти, віку людини, наявності пухлини з розпадом і має циркадний ритм з піком між 0.00 та 8.00 ранку [41].

14% амінокислотного складу колагену складає оксіпролін. Він продукується остеобластами і також є маркером кісткової резорбції.

У наш час використовують більш специфічні маркери кісткової резорбції, такі як продукти розпаду колагену I типу. До них належать піридинолін (ПІД) і дезоксіпіридинолін (ДПІД). Вони знаходяться у тканинах, які містять колаген I, II, III типу. ПІД є найбільшою хімічною сполукою, але ДПІД зустрічається лише у колагені кістки, тому його оцінюють як селективний кістковий маркер [42].

Також широко застосовують у практиці визначення показників телепептидів колагену I типу – peptide-bound crosslinks N-telopeptsde (NTX) та peptide-bound crosslinks C-telopeptsde (CTX). Унікальність цих показників полягає у швидкому зростанні їх рівня при захворюваннях, що супроводжуються високою резорбцією кісткової тканини (наприклад, при остеопорозі, метастазах у кістках), а також швидкому їх зниженню (протягом кількох тижнів) на фоні антирезорбтивної терапії.

Наступний маркер резорбції кісткової тканини – це кістковий сіалопротеїн (BSP). В процесі остеолізу (фізіологічного чи патологічного) відбувається руйнування кісткового матриксу ферментами остеобластів з виділенням у кров сіалопротеїну [43, 44]. Це зумовлює зростання показників BSP. Кістковий сіалопротеїн присутній лише в зрілих остеобластах і не виявлений у їх попередниках, тому BSP є маркером пізнього диференціювання клітин кісток [45, 46].

Заключення. Процес загоєння переломів кісток пов'язаний з діяльністю остеогенних клітин. В основі локальної регуляції репаративної регенерації лежать декілька сигнальних шляхів: система RANK/RANKL/OPG, кісткові морфогенетичні білки, Wnt-сигналізація. Остеобласто- і остеокластогенез характеризують біохімічні маркери кісткового ремоделювання, визначення яких дозволяє встановити швидкість обмінних процесів у кістковій тканині, виявляти пацієнтів із ризиком зниження кісткової маси проводити ранню оцінку ефективності призначеного лікування, прогнозувати ризик виникнення ускладнень, та діагностувати на ранніх термінах появу кісткових метастазів.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується дослідити метаболізм кісткової тканини в нормі та в умовах застосування протипухлинних хіміопрепаратів в експерименті на тваринах (щурах) з використанням маркерів синтезу і резорбції кісткової тканини.

References

1. Sherehii AA. Novi metody likuvannia diafizarnykh perelomiv [New methods of treatment of diaphyseal fractures]. *Uzhgorod University Scientific Bulletin*. 2010; 39: 238-41. [Ukrainian]
2. Kyrylova YA. Kostnaia tkan kak osnova osteoplastycheskykh materyalov dlia vosstanovlenyia kostnoi struktury [Bone tissue as a basis of osteoplastic materials for restoration of bone structure]. *Spine Surgery*. 2011; 1: 68-74. [Russian]
3. Bumeister VI, Pohorielov MV. Suchasnyi pohliad na reparatyvnyi osteohenez [A modern look at reparative osteogenesis]. *The world of medicine and biology.* 2008; 4: 104-10. [Ukrainian]

4. Korzh AA, Dedukh NV. Reparatyvnaia reheneratsyia kosty: sovremennyi vzghliad na problemu.Stadyy reheneratsyy (soobshchenye 1) [A modern look at reparative osteogenesis]. *The world of medicine and biology.* 2008; 4: 104-10. [Ukrainian]
5. Shteinle AV. Posttravmatycheskaia reheneratsyia kostnoi tkany [Post-traumatic bone regeneration]. *Siberian Medical Journal*. 2009; 4: 101-6. [Russian]
6. Korzh NA, Dedukh NV. Yspolzovanye osseyn-hydroksyapatytnoho kompleksa v lechenyy osteoporoza y perelomov [Use of ossein-hydroxyapatite complex in the treatment of osteoporosis and fractures]. *Orthopedics, Traumatology and Prosthetics*. 2016; 2: 120-9. [Ukrainian]
7. Brusko AT, Haiko HV. Sovremennye predstavlenyia o stadyiakh reparatyvnoi reheneratsyy kostnoi tkany pry perelomakh [Modern ideas about the stages of reparative regeneration of bone tissue in fractures]. *News of orthopedics, traumatology and prosthetics*. 2014; 2: 5-8. [Ukrainian]
8. Huminskyi YuY, Korenkov OV. Suchasni aspekty ekomorfolohii reparatyvnoho osteoheneza [Modern aspects of ecomorphology of reparative osteogenesis]. *Bulletin of Sumy State University*. 2009; 1 (2): 17-23. [Ukrainian]
9. Kaminska MO. Porushennia reparatyvnoi reheneratsii pry perelomakh kistok u ditei [Disorders of reparative regeneration in bone fractures in children]. *Medical perspectives*. 2009; XIV (1); 21-6. [Ukrainian]
10. Smyrnov AV, Rumiantsev ASh. Stroenye y funktsyy kostnoi tkany v norme y pry patolohyy. Soobshchenye I [Structure and function of bone tissue in normal and pathology. Message I]. *Nephrology*. 2014; 18(6): 9-25. [Russian]
11. Yakymiuk DY, Kryvetskyi VV, Banul BYu, Kryvetskyi IV. Sovremennye predstavlenyia o roste, razvytyy y formoobrazovanyy kostnoho skeleta cheloveka [Modern ideas about the growth, development and shaping of the human skeleton]. *Bukovinsky medical newsletter*. 2013; 2(66): 181-5. [Ukrainian]
12. Avrunyn AS, Tykhylov AS. Osteotsytarnoe remodelyrovanye kostnoi tkany:ystoryia voprosa, morfolohycheskye marker [Osteocyte bone remodeling: a history of the issue, morphological markers]. *Morphology*. 2011; 139(1): 86-95. [Russian]
13. Chen H, Senda T, Kubo KY. The osteocyte plays multiple roles in bone remodeling and mineral homeostasis. *Med Mol Morphol*. 2015; 48(2): 61-8. doi: 10.1007/s00795-015-0099-y
14. Ahanov DS, Tyrenko VV, Tsyhan EN, Toporkov MM, Bolohov SH. Rol tsytokynovoi systemy RANK/RANKL/OPG v rehuliatsyy myneralnoho obmena kostnoi tkany [The role of the cytokine system RANK/RANKL/OPG in the regulation of bone mineral metabolism]. *Genes € Cells*. 2014; IX (4): 50-2. [Russian]
15. Sagalovsky S, Schonert M. RANKL-RANK-OPG system and bone remodeling: a new approach on the treatment of osteoporosis. *Clin Explt Pathol*. 2011; 10(2): 146-153. [Russian]
16. Onopryenko HA, Voloshyn VP. Sovremennye kontseptsyy protsessov fyzyolohycheskoho y reparatyvnoho osteoheneza [Modern concepts of processes of physiological and reparative osteogenesis]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017; 45(2): 79-93. [Russian]
17. Smyrnov AV, Rumiantsev ASh. Stroenye y funktsyy kostnoi tkany v norme y pry patolohyy. Soobshchenye II. [Structure and function of bone tissue in normal and pathology. Message II]. *Nephrology*. 2015; 19(1): 8-17. [Russian]
18. Sahalovsky S, Kuntse P, Shenert M. Rol tsytokynovoi systemy RANK-RANKL-OPG y katepsyna K v patoheneze osteoporoza: dostyzhenyia y perspektyvy v lechenyy zabolevanyia [The role of the cytokine system RANK-RANKL-OPG and cathepsin K in the pathogenesis of osteoporosis: achievements and prospects in the treatment of the disease]. *Clinician*. 2012; 2: 9-16. [Russian]
19. Hershtein ES, Tymofeev YuS, Korotkova EA, Zuev AA, Bondarev AV, Kuznetsov YN, i dr. Retseptor-aktyvator yadernoho transkryptsyonnoho faktora NF-kB(RANK), eho lyhand (RANKL) y pryrodnyi ynhybytor osteoproteheryn (OPG) v syvorotke krovy bolnykh opukholiamy kostei [Receptor-activator of nuclear transcription factor NF-κB (RANK), its ligand (RANKL) and natural osteoprotegerin inhibitor (OPG) in the serum of patients with bone tumors]. *Issues in Biological, Medical, and Pharmaceutical Chemistry*. 2015; 10: 43-8. [Russian]
20. Kukita A, Kukita T. Multifunctional properties of RANKL/RANK in cell differentiation, proliferation and metastasis. *Future Oncol*. 2013; 11(9): 1609-22.
21. Ardura JA, Portal-Nunes S, Castelbon-Calvo I, Martínez de Toda I, De la Fuente M, Esbrit P. Parathyroid hormone-related protein protects osteoblastic cells from oxidative stress by activation of MKP1 phosphatase. *J Cell Physiol*. 2017; 232(4): 785-96.
22. Esbrit P, Herrera S, Portal-Núñez S, Nogués X, Díez-Pérez A. Parathyroid Hormone-Related Protein analogs as Osteoporosis Therapies. *Calcified Tissue international*. 2016; 98(4): 359-69.
23. Augustine M, Horwits MJ. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein analogs as therapies for osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2013; 11: 400-6.
24. Povorozniuk VV. Vlyianye kaltsytonyna na reparatyvnuiu reheneratsyiu kostnoi tkany [Effect of calcitonin on reparative bone tissue regeneration]. *Trauma*. 2015; 15(4): 30-4. [Ukrainian]
25. Nurullyna HM, Akhmadullyna HA. Kostnoe remodelyrovanye v norme y pry pervychnom osteoporoze: znachenye markerov kostnoho remodelyrovanyia [Bone remodeling is normal and in primary osteoporosis: the significance of bone remodeling markers]. *The Russian Archive of Internal Medicine*. 2018; 2: 100-10. [Russian]
26. Korshunova EYu, Dmytryeva LA, Lebedev VF. Tsytokynovaia rehuliatsmia metabolyzma kostnoi tkany [Cytokine renal bone metabolism]. *Polytrauma*. 2012; 3: 82-6. [Russian]

27. Crane JL, Cao X. Bone marrow mesenchymal stem cells and TGF-β signaling in bone remodeling. *J Clin Invest*. 2014; 124(2): 466-72.
28. Hoffmeyer K, Raggioli A, Rudloff S, Anton R, Hierholzer A, Del Valle I, et al. Wnt/β-Catenin Signaling Regulates Telomerase in Stem Cells and Cancer Cells. *Science*. 2012; 336(6088): 1549-54.
29. Janda CY, Waghray D, Levin AM, Thomas C, Garcia KC. Structural basis of Wnt recognition by Frizzled. *Science*. 2012; 337(6090): 59-64.
30. Li VS, Nig SS, Boersema PJ, Low TY, Karthaus WR, Gerlach JP, et al. Wnt signaling through inhibition of β-catenin degradation in an intact Axin1 complex. *Cell*. 2012; 149(6): 1245-56.
31. Hrebennykova TA, Belaia ZhE, Rozhynskaia LYa, Melnychenko HA, Dedov YY. Epyhenetycheskye aspekty osteoporoza [Epigenetic aspects of osteoporosis]. *Journal of RAMP*. 2015; 70 (5): 541-8. [Russian]
32. Slobodian OM, Lavriv LP, Lopushniak LYa, Bambuliak AV, Boichuk OM. Suchasnyi pohliad na molekuliarnohenetychni mekhanizmy mizhklitynnoi vzaiemodii u protsesi kistkovoho remodeliuvannia [A modern look at the molecular-genetic mechanisms of intercellular interaction in the process of bone remodeling]. *Clinical anatomy and surgical surgery*. 2018; 17(3): 88-97. [Ukrainian]
33. Koh JM. Osteoclast-derived SLIT3 is a coupling factor linking bone resorption to bone formation. *BMB Rep*. 2018; 51 (6): 263-4.
34. Liubymova NV, Kushlynskyi NE. Byokhymycheskye markery yetastazyrovanyia v kosty [Biochemical markers of bone metastasis]. *Advances in Molecular Oncology*. 2015; 1: 61-75. [Russian]
35. Kuzniak NB, Boitsaniuk SI, Sukhovolets IO. Vykorystannia kistkovykh markeriv kistkovoho metabolizmu v stomatolohii [Use of bone markers of bone metabolism in dentistry]. *Clinical dentistry*. 2015; 1: 99-104. [Ukrainian]
36. Masheiko YV. Byokhymycheskye markery v otsenke protsessov remodelyrovanyia kostnoi tkany pry osteopenyy y osteoporoze [Biochemical markers in the evaluation of bone remodeling processes in osteopenia and osteoporosis]. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2017; 2: 149-53. [Ukrainian]
37. Sykora VZ, Pohorelov MV, Tkach HF, Bumeister VY. Nekollahenovye belky kostnoho matryksa kak markery remodelyrovanyia kosty [Bone matrix collagen proteins as markers of bone remodeling]. *Ukrainian morphological almanakh*. 2011; 9(3): 28-35. [Ukrainian]
38. Zakharov YS, Kolpynskyi HY, Ushakova HA, Vavyn HV. Byokhymycheskye yarkeri v dyahnostyke narushenyi remodelyrovanyia kostnoi tkany pry osteoporoze [Biochemical markers in the diagnosis of disorders of bone remodeling in osteoporosis]. *Avicenna Herald*. 2013; 4: 120-2. [Russian]
39. Kabalyk MA. Byomarkery y uchastnyky remodelyrovanyia subkhondralnoi kosty pry osteoartroze [Biomarkers and participants in subchondral bone remodeling in osteoarthritis]. *Pacific Medical Journal*. 2017; 1: 36-41. [Russian]
40. Laryna VN, Mykhailusova MP, Raspopova TN. Prymenenye byokhymycheskykh markerov kostnoho obmena v povsednevnoi deiatelnosty vracha [The use of biochemical markers of bone metabolism in the daily activity of a physician]. *Medical Affairs*. 2015; 2: 10-4. [Russian]
41. Streich NA, Zimmermann D, Schmitt H, Bode G. Biochemical markers in the diagnosis of chondral defects following anterior cruciate ligament insufficiency. *Int Orthop*. 2011; 35(11): 1633-7.
42. Richette P, Roux C. Impact of treatments for osteoporosis on cartilage biomarkers in humans. *Osteoporos Int*. 2012; 23(8): 877-80.
43. Romero Barco CM, Manrigue Arija S, Rodriguez M. Biochemical Markers in Osteoporosis: usefulness in Clinical Practice. *Reumatol Clin*. 2012; 8(3): 149-52.
44. Ehudyna ED, Holovach YYu. Laboratornye aspekty i klynycheskaia znachymost markerov kostnoho remodelyrovanyia [Laboratory aspects and clinical relevance of bone remodeling markers]. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019; 3: 7-18. [Ukrainian]
45. Tomniuk ND, Spyrydonov AV, Munyn AM, Danylyna EP. Osteoporoz-bolezn skeleta liudei pozhyloho y starcheskoho vozrasta [Osteoporosis is a skeleton disease of the elderly and senile]. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2020; 1: 47-51. [Russian]
46. Tsyskarashvyly AV, Rodyonova SS, Myronov SP, Bukhtyn KM, Horbatiuk DS, Taraskyn AYu. Metabolycheskye narushenyia kostnoi tkany u patsyentov s perelomamy dlynnykh kostei, oslozhnennykh khronycheskym osteomyelytom [Metabolic bone disorders in patients with long bone fractures complicated by chronic osteomyelitis]. *The genius of Orthopedics*. 2019; 25 (2): 149-55. [Russian]

УДК 611.018.4.71:616.71-007.234

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ И АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА

Рябенко Т. В.

Резюме. Согласно проведенного анализа современных литературных источников по изучению аспектов репаративной регенерации костной ткани были систематизированы данные о его стадийности, исследованы клеточно-молекулярные механизмы репаративной регенерации костной ткани, проанализированы

показатели костного метаболизма. Доказано, что регенерация костной ткани напрямую зависит от функциональной активности остеогенных клеток. На начальной стадии репаративного остеогенеза остеокласты обеспечивают резорбцию в зоне дефекта некротизированных фрагментов кости и принимают участие в ремоделировании костных фрагментов. Остеобласты образуют первичные костные балки, которые построены из коллагеновых фибрилл. Они синтезируют костный матрикс, обеспечивают его минерализацию, производят неколлагеновые белки. Остеоциты обеспечивают передачу механического и химического сигналов остеобласты и через покровного клетки остеокластов, что запускает процессы ремоделирования в костях. Важная роль в процессах локальной регуляции остеогенеза принадлежит таким сигнальным путям как системе RANK / RANKL / OPG, костным морфогенетических белкам, Wnt-сигнализации. Остеобласто- и остеокластогенез характеризуют биохимические маркеры костного ремоделирования. Для оценки формирования костной ткани наиболее информативным является определение уровня остеокальцина, С и N-терминального пропептида проколлагена I типа, а оценки резорбции – концентрации С-терминального телопептида коллагена I типа, тартрат-резистентной кислой фосфатазы плазмы крови и уровня дезоксипиридинолина в моче. Применяя маркеры костного ремоделирования можно исследовать скорость обменных процессов в костной ткани, выявить пациентов с риском снижения костной массы, провести раннюю оценку эффективности назначенного лечения, прогнозировать риск возникновения осложнений, и диагностировать на ранних сроках появление костных метастазов.

Ключевые слова: репаративная регенерация, остеобласты, остеоциты, остеокласты, маркеры костного ремоделирования.

UDC 611.018.4.71:616.71-007.234

Modern Aspects of Bone Tissue Reparative Regeneration and Analysis of Bone Metabolism Indices

Ryabenko T. V.

Abstract. According to the analysis of modern literary sources on the study of aspects of bone tissue reparative regeneration of, data on its staging were systematized, cellular and molecular mechanisms of reparative regeneration of bone tissue were studied, and bone metabolism indices were analyzed. It is necessary that the regeneration of bone tissue seamlessly lay down the functional activities of osteogenic clits. In the initial stage of reparative osteogenesis, osteoclasts provide resorption in the area of defect of necrotized bone fragments and participate in the remodeling of bone fragments. Osteoblasts form primary bone beams, which are made of collagen fibrils. They synthesize the bone matrix, ensure its mineralization, produce collagen proteins. Osteocytes provide the transmission of mechanical and chemical signals to osteoblasts and through the integument cells to osteoclasts, which initiates bone remodeling processes. An important role in the processes of local regulation of osteogenesis is to establish such signaling paths as the RANK / RANKL / OPG system, fast morphogenetic cells, Wnt signalization.

Osteoclast activity and degree of bone resorption depend on the balance between RANKL and OPG. RANKL, which is located on the surface of osteoblasts, binds to the RANK receptor on the membranes of osteoclast precursor cells. This triggers osteoclastogenesis, which enhances bone resorption. Bone morphogenetic proteins stimulate osteoblast differentiation, promote bone and cartilage formation. Wnt proteins are regulators of the processes of bone regeneration and remodeling, differentiation of stem cells. Osteoblastic and osteoclastogenesis are characterized by biochemical markers of bone remodeling. For the evaluation of bone formation, the most informative is the determination of the level of osteocalcin, C and N-terminal propeptide of type I procollagen, and the assessment of the resorption-concentration of C-terminal telopeptide of collagen I type, tartrate-resistant acid phosphatase in blood plasma and the level of plasma dezinoxin. Using markers of bone remodeling, one can investigate the rate of bone metabolic processes, identify patients at risk for bone loss, conduct an early evaluation of the effectiveness of the prescribed treatment, predict the risk of complications, and diagnose the occurrence of bone metastases at an early date.

Keywords: reparative regeneration, osteoblasts, osteocytes, osteoclasts, markers of bone remodeling.

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.

Стаття надійшла 20.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.098
УДК 616.712/.713-007.2:611.013

Хмара Т. В., Шевчук К. З., Мораращ Ю. А., Ризничук М. О., Стельмах Г. Я.

ОНТОЛОГІЯ УРОДЖЕНИХ ВАД КІСТОК ГРУДНОГО ПОЯСА

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

khmara.tv.6@gmail.com

Уроджені вади розвитку опорно-рухового апарату представляють практичний інтерес для лікарів багатьох спеціальностей, а саме: лікаря-неонатолога, педіатра, дитячого хірурга чи ортопеда, терапевта, які мають відношення до виявлення і лікування наслідків уродженої патології у підлітковому, юнацькому і дорослому віці. За 2018 рік уроджені вади розвитку у новонароджених (масою більше 500,0 г) по Україні виявлені у 25,92 на 1000 народжених живими, а в Чернівецькій області – 23,73 на 1000 народжених живими. Серед уроджених вад розвитку редукційні вади кінцівок та полідактилія траплялася по Україні у 1,13 на 1000 живих новонароджених, а в Чернівецькій області – у 0,93 на 1000 живих новонароджених.

Розвиток скелета починається на 3-му тижні гестації внаслідок конденсації мезенхіми. За походженням уроджені вади розвитку кінцівок можна розділити на ранні, в основі яких лежить порушення закладки і патологічний розвиток ембріона (випадки великих дефектів з відсутністю окремих кісток, цілих сегментів), і пізні, в основі яких лежить дефект розвитку плода (випадки порушення форми при розвитку кісткових сегментів і тканинних компонентів).

На основі проведеного аналізу джерел літератури зроблена спроба узагальнити існуючі відомості про уроджені вади розвитку кісток поясу верхньої кінцівки (ключиці, лопатки), запропонована їх класифікація та тлумачення згідно алфавіту. Уроджені вади розвитку кісток поясу верхньої кінцівки можна розділити на типові (самостійні нозологічні форми) і атипові (комбіновані з іншими аномаліями чи захворюваннями). Уроджені вади розвитку кісток поясу верхньої кінцівки виникають внаслідок порушення процесів хемотаксису, проліферації, диференційованої і програмованої смерті клітин на ранніх етапах ембріогенезу. Критичним періодом для виникнення цих аномалій є період ембріонального розвитку. При аналізі літературних даних виявлено часте поєднання уроджених вад розвитку ключиці та лопатки з різноманітними аномаліями розвитку інших частин скелета.

Ключові слова: ключиця, лопатка, вади розвитку, анатомія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом планової комплексної міжкафедральної теми кафедр анатомії людини імені М. Г. Туркевича і кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» «Особливості морфогенезу та топографії систем і органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу людини», № державної реєстрації 0115U002769.

Вступ. Серед усіх уроджених вад розвитку (УВР), аномалії скелета трапляються часто і помітні неозброєним оком. Вони включають більше ніж 200 рідкісних нозологічних форм, при яких у патологічний процес задіяні хребці, кістки верхніх і нижніх кінцівок, черепа. Більша частина цих кісткових захворювань, виявлених вже при народженні, відносяться до групи ембріопатій. У тих випадках, коли кісткові аномалії поєднуються з іншими уродженими дефектами, смерть плоду може настати ще внутрішньоутробно чи в перші години та дні після народження. Серед дітей, які вижили, уроджені дефекти можуть бути настільки грубими, що з них формується група інвалідів з дитинства [1]. Аналіз структури та нозології УВР необхідний для планування обсягу діагностичних, лікувальних, реабілітаційних та, безумовно, профілактичних заходів [2].

У Чернівецькій області, як і в цілому по Україні, УВР є актуальною медико-соціальною проблемою, оскільки їх рівні залишаються стабільно високими. У 2018 році загальний показник інвалідності по УВР по Україні становив 64,7 на 10 тис. дітей (0-17 років), а в Чернівецькій області – 72,9 на 10 тис. дітей. Із них УВР кінцівок траплялися у 2018 у 4,0 на на 10 тис. дітей (0-17 років) (1,9%), а в Чернівецькій області – 3,7на 10 тис. дітей (1,5%).

За 2018 рік УВР у новонароджених (масою більше 500,0 г) по Україні виявлені у 25,92 на 1000 народжених живими, а в Чернівецькій області – у

23,73 на 1000 народжених живими. Серед УВР редукційні вади кінцівок та полідактилія траплялася по Україні в 1,13 на 1000 живих новонароджених, а в Чернівецькій області – в 0,93 на 1000 живих новонароджених [3].

У деяких випадках можлива їх ортопедична хірургічна корекція. Однак при всіх обставинах народження дитини з УВР скелета завжди має місце драматичний характер як для самої дитини, так і для її сім'ї [1].

Проблемою УВР верхньої кінцівки займаються ембріологи, генетики, дитячі хірурги, травматологи і ортопеди. Зацікавленість науковців і практичних лікарів питаннями морфогенезу та корекції УВР скелету верхньої кінцівки не випадкова [4]. УВР кінцівок можуть носити локальний характер або супроводжуватися УВР інших систем організму [5, 6]. УВР кінцівок трапляються приблизно в 6 випадках на 10000 новонароджених, у тому числі в 3,4 випадках на 10000 ушкоджуються верхні кінцівки і в 1,1 на 10000 – нижні [7]. За даними інших авторів [8], УВР нижніх кінцівок складають 55% усіх уроджених аномалій опорно-рухового апарата. Проте, згідно з статистичними дослідженнями, у Китаї поширеність патології кінцівок плоду становить 0,38% [9]. У Європі цей показник коливається від 1,4 до 30 випадків на 10 000 народжень [10, 11]. У Канаді цей показник становить біля 5,6 на 10 000 народжень [12].

Через велику різноманітність УВР верхньої кінцівки, їх класифікація достатньо проблематична. Залежно від характеру тяжкості анатомічних порушень і етіологічного фактору УВР кінцівок класифікуються по-різному. М.В. Волков [13] розділяє порушення розвитку кінцівок на чотири групи та пропонує просту і зручну для клінічної практики класифікацію:

1. Повна відсутність однієї або кількох кінцівок.
2. Уроджена деформація кінцівки і часткове недорозвинення складових її елементів.
3. Дефекти розвитку пальців.
4. Надлишковий ріст кінцівки.

На основі клінічно-рентгенологічних особливостей, УВР верхніх і нижніх кінцівок класифікують на групи щодо анатомічних сегментів [14, 15]. Розвиток скелета починається на 3-му тижні гестації внаслідок конденсації мезенхіми [16]. За походженням УВР кінцівок можна розділити на ранні, в основі яких лежить порушення закладки і патології розвитку ембріона (випадки великих дефектів з відсутністю окремих кісток, цілих сегментів), і пізні, в основі яких лежить дефект розвитку плода (випадки порушення форми при розвитку кісткових сегментів і тканинних компонентів). УВР є наслідком порушень у процесі внутрішньоутробного розвитку, які відбуваються в результаті дії тератогенних факторів на організм матері і плоду при вагітності, а також залежать від стану організму жінки [17]. Критичним періодом для виникнення аномалій кінцівок під дією тератогенних факторів є період ембріонального розвитку [8, 17]. Встановлено, що найуразливішим до дії тератогенів, які зумовлюють УВР кінцівок, є ембріон віком чотирьох-п'яти тижнів [7]. Аномалії виникають внаслідок порушення процесів хемотаксису, проліферації, диференційованої і програмованої загибелі клітин на ранніх етапах ембріогенезу. В цілому, відхилення в розвитку кінцівки можуть відбуватися на різних рівнях: внутрішньоклітинному, міжклітинному і тканинному. У відповідь на швидку активацію знань про білки і гени, які відповідальні за різноманітні скелетні дисплазії, міжнародна робоча група конституціональних розладів кісток додала класифікацію генетичних порушень скелета і розділила їх на 7 груп. В основі поділу лежали сучасні уявлення про молекулярно-патологічні етіології [16]:

Група 1. Дефекти у позаклітинних структурних білках при таких хворобах як недосконалий остеогенез, ахондрогенез, множинна епіфізіальна дисплазія.

Група 2. Дефекти у метаболічних шляхах при таких хворобах, як гіпофосфатазія, інфантильний остеопетроз, хондродисплазія пунктату.

Група 3. Дефекти в складанні і деградації макромолекул при таких хворобах, як пікнодизостоз і хвороби лізосомального накопичення.

Група 4. Дефекти в гормонах і механізми спінальної трансдукції при таких захворюваннях, як ахондроплазія, танатоформна дисплазія, гіпохондроплазія, гіпофосфатемічні рахіти.

Група 5. Дефекти в ядерних білках і у факторах транскрипції при таких захворюваннях, як камптомелічна дисплазія і клейдокраніальна дисплазія.

Група 6. Дефекти в онкогенах і генах супресорах пухлини при множинних екзостозах.

Група 7. Дефекти в процесах метаболізму РНК і ДНК при гіпоплазії хряща і волосся.

Як наголошує C. A. Francomano [18], скелетогенез, процес походження, формування і розвитку вимагає тісної взаємодії між різними регуляторними механізмами, що контролюють клітинну детермінацію та диференціювання, оркестровку генів, специфічних для кісток, хрящів та інших модифікаторів, та вплив клітини на клітину і клітинно-матриксні взаємодії.

УВР лопатки і ключиці досить часто виникають разом з аномаліями суміжних з ними кісток верхньої кінцівки. Зокрема, при сплощенні чи відсутності суглобової западини лопатки спостерігається уроджена деформація головки плечової кістки,

вкорочена ключиця та ін. Іноді надплечовий та дзьобоподібний відростки з'єднані з лопаткою за допомогою прошарку хрящової тканини – синхондрозом. Замість вирізки на верхньому краї лопатки може бути отвір. Нерідко буває асиметрія положення лопатки. Вище положення лівої лопатки трапляється частіше (70 %), ніж правої. Плоска лопатка буває у 23 % випадків. У 5 % людей є додаткова лопаткова кістка – це окремий надплечовий відросток, що з'єднується з лопаткою за допомогою особливого суглоба [19].

Мета дослідження – провести аналіз та узагальнення джерел літератури щодо УВР кісток поясу верхньої кінцівки, і запропонувати їх класифікацію.

Результати дослідження. На основі проведеного аналізу джерел наукової літератури, ми зробили спробу узагальнити існуючі відомості про УВР ключиці та лопатки і пропонуємо їх класифікацію та тлумачення згідно алфавіту.

Аплазія ключиці (лат. Aplasia claviculae) – відсутність ключиці, трапляється досить рідко. Плечовий пояс звужений, надпліччя похилі та опущені.

Аплазія лопатки (лат. Aplasia scapulae) – відсутність лопатки трапляється досить рідко, спостерігається при вадах грудного пояса та амелії.

Біфуркація ключиці (лат. Bifurcatio claviculae) – роздвоєння ключиці. Можливо є наслідком порушення процесу кісткового з'єднання при наявності оссифікації з двох центрів скостеніння в надплечовій частині ключиці, причому з присереднього розвивається ключиця і одне з розгалужень, а з бічного – друге розгалуження.

Е. К. Никифорова (1960) [20] описує три форми роздвоєння ключиці:

1) ключиця має дві, рівних за довжиною і формою, гілки, одна з яких утворює з'єднання з акроміоном, інша – із дзьобоподібним відростком лопатки;
2) ключиця на рівні дзьобоподібного відростка лопатки розділяється на дві гілки; при цьому гілка, яка з'єднується із дзьобоподібним відростком лопатки, є вужчою і коротшою, ніж та гілка, що з'єднується з надплечовим відростком лопатки; і іноді закінчується в м'яких тканинах;
3) розгалуження ключиці на рівні середини тіла, або в ділянці надплечового її кінця на дві частини.

Слід зазначити, що при аномаліях другої групи в процесі розвитку не відбувається злиття центрів оссифікації або зовсім відсутній один центр. Тому по протяжності ключиці утворюється синдесмоз (сполучнотканинна перетинка). Останній часто супроводжується гіпоплазією ключиці (недорозвиненням одного з сегментів ключиці, зазвичай латерального). Часткова гіпоплазія ключиці, як правило, спостерігається на грудинному кінці ключиці і називається «рухомою», або «плаваючою» ключицею. У таких випадках не утворюється грудинно-ключичний суглоб і ключиця з'єднується з ручкою грудини за допомогою сполучнотканинного тяжа.

Високе стояння лопатки (лопатка, яка не опустилася; хвороба або деформація, або синдром Шпренгеля) *(*лат. scapula elevata, deformitas Sprengel, Sprengel-Erb синдром, morbus Corno*)* (OMIM №184400) – тяжке поєднання УВР грудного поясу, хребта і грудної клітки, основними клінічними проявами якого є високе стояння лопатки; обмеження відведення плеча і виражений косметичний дефект. Лопатка знаходиться вище звичайного рівня Th_{II}-TH_{VII} на 1,0-10,0 см, ближче до середньої лінії, з утворенням випинання на шиї. У 85 % спостережень ця УВР є однобічною, переважно лівобічною. У 25 % випадків відмічається злиття кісткової, хрящової і фіброзної тканини лопатки та прилеглого хребця [21]. Вперше дана патологія описана M. Eulenburg у 1862 р. У 1891 р. O. Sprengel опублікував 4 спостереження цієї деформації у дітей і розцінив її як уроджену і з того часу вона носить його ім'я. Хвороба Шпренгеля є достатньо рідкісним спадковим захворюванням з автосомно-домінантним типом успадкування; серед дітей з УВР скелета складає 0,2-1%. У більшості випадків лопатка при даному захворюванні чотирикутної форми, при цьому четвертий кут утворюється між нижнім і верхніми її кутами. Лопатка зменшена у розмірах і недорозвинута. При цьому, як правило, виявляється зменшення довжини лопатки, але збільшення її ширини. Підлопаткова ямка також зменшена у розмірах. Надостьова ямка сплощена, а надостьова частина лопатки різко зігнута допереду. Лопатка при даній патології наближена до хребта і ротована в сагітальній площині. Присередній край лопатки утворює з хребтом кут, відкритий доверху. Бічний кут лопатки опущений, а присередній край – припіднятий.

У 67 % випадків деформація Шпренгеля поєднується зі сколіозом, аномаліями хребців (півхребці; хребці, що злилися; приховане розщеплення дуг хребців тощо), шийними ребрами, відсутністю ребер, гіпоплазією м'язів грудного пояса, аномаліями ключиць [21]. У літературі трапляються дані й про патологію ключиці при даному захворюванні. При аплазії лопатки ключиця деформована, потовщена, а за рахунок різкого згину дозаду здається вкороченою [22].

Гіпоплазія ключиці (лат. Hypoplasia claviculae) – недорозвинення ключиці, трапляється досить рідко, виявляється рентгенологічно. Недорозвинення ключиці може бути одно- чи двобічним,

при цьому спостерігається атиповий розвиток, або недорозвинення суміжних м'язів. Досить часто при цій УВР ключиці відсутня ключична частина трапецієподібного м'яза, великий грудний м'яз зменшений в розмірах, недорозвинена ключична частина дельтоподібного м'яза тощо.

Гіпоплазія ключиці може бути окремою патологією або відноситися до більш широкої групи скелетних та клінічних відхилень. Ця УВР ключиці була описана при синдромі Едвардса, трисомії 13, синдромі Мельніка-Іглса, синдромі Гольца, пікнодизостозі та фукосидозі.

Гіпоплазія лопатки (лат. Hypoplasia scapulae) – недорозвинення лопатки, трапляється дуже рідко; спостерігається при УВР грудного пояса та амелії.

Дуплікація (подвоєння) лопатки (лат. Duplicatio scapulae) – це рідкісний випадок, який може виникнути на будь-якому боці тіла. Наявні взаємодіючі аномалії, які тісно пов'язані між верхньою кінцівкою і хребтом. Верхньоприсередня частина лопатки зазвичай з'єднується з ключицею, а нижньобічна – з плечовою кісткою [23].

Крилоподібна лопатка (лат. Scapula pterygoidea) – випинання присереднього краю лопатки від грудної клітки. Досить часто ця УВР комбінована з високим стоянням лопатки. Остання дещо зменшена в розмірах, обернена відносно осі так, що нижній кут лопатки зміщений вниз і латерально. При тяжкій формі виявляється атрофія м'язів і порушення функції верхньої кінцівки з боку ураження.

Загалом синдром крилоподібної лопатки виникає при ураженні опорно-рухового апарату (патологія обертальної манжети плеча, нестабільність плечового суглоба, асептичний некроз головки плечової кістки, остеохондроми, переломи акроміона лопатки, розрив дельтоподібного м'яза, антикапулярні бурсити, акромегалічна артропатія плечового суглоба тощо), при патології периферичних нервів (довгого грудного нерва, додаткового нерва, або дорсального нерва лопатки) та як прояв конверсійних розладів. Синдром крилоподібної лопатки при невропатії додаткового нерва виникає внаслідок парезу трапецієподібного м'яза і, як правило, має ятрогенне (оперативні втручання у ділянці бічного трикутника шиї) або травматичне (проникаючі та тупі рани шиї) походження. Ступінь крилоподібності лопатки не такий виражений, як при патології довгого грудного нерва. Крилоподібність лопатки збільшується при відведенні верхньої кінцівки (лопатка рухається догори, і верхній її кут зміщується латерально відносно нижнього кута) і зменшується, або зовсім зникає при піднятті кінцівки вперед (як результат дії переднього зубчастого м'яза). Досить часто ураження додаткового нерва супроводжуються тупим, ниючим болем в шийній ділянці, у лопатці, по внутрішній поверхні плеча, який, як правило, посилюється при піднятті та відведенні верхньої кінцівки [23].

Деформації (вигини) ключиці (лат. Deformatio claviculae) можуть бути різними. Розрізняють груднинну і надплечову форму ключиці залежно від розмірів бічної та присередньої кривизни. Розміри горбистостей, до яких прикріплюються м'язи і зв'язки, можуть бути різними. Рідко ключиця відсутня з одного або з обох боків, іноді надплечовий кінець ключиці розщеплений. У цьому випадку одна частина ключиці з'єднана з надплечовим відростком лопатки, а друга – з остю лопатки.

Ключично-черепний дизостоз (син.: синдром Шейтхауера-Марі-Сентона; черепно-ключична дисплазія) (лат. Cleidocranial dysostosis, лат. Dysplasia cranii scapulae, англ. Scheuthauer-Marie-Sainton syndrome) (OMIM №119600). Ключично-черепний дизостоз (КЧД) – це рідкісна генетична аномалія розвитку кістки, яка характеризується гіпоплазією або аплазією ключиць, незарощенням тім'ячка і швів черепа, а також численними стоматологічними порушеннями. Поширеність КЧД становить 1/1000000 [24]. У групах з «ефектом засновника» цей показник є вищим. КЧД трапляється у багатьох етнічних групах, захворюваність не залежить від статі. Через велику кількість відносно легких випадків КЧД діагностується не завжди. Клінічна картина захворювання вкрай варіабельна навіть у межах однієї сім'ї: від ізольованих зубних аномалій до тяжких УВР з функціональними порушеннями. Виділяють наступні основні клінічні ознаки КЧД: гіпоплазія або аплазія ключиць, вузькі, похилі плечі, які можуть бути зведені вперед; тривале незарощення швів черепа; шви розширені, в них присутні додаткові кісткові вкраплення – вормієві кісточки; великі тім'ячка при народженні, які можуть зберігатися впродовж життя. Крім того, часто виявляються різноманітні зубні аномалії, включаючи неправильний прикус; рівномірно або хаотично розподілені надкомплектні молочні або постійні зуби (гіпердонтія), що також призводить до порушень прикусу; довго не випадають молочні зуби; пізнє прорізування постійних зубів; неможливість «витіснити» молочні зуби. Аномалії зубів можуть порушувати артикуляцію і жування. До інших ознак відносяться широкий і сплощений лоб, гіпертелоризм, гіпоплазія середньої третини обличчя, загострена щелепа, що надає особі характерний вигляд. Крім того, може траплятися брахідактилія, конусоподібні пальці і короткі, широкі, великі пальці. До супутніх аномалій скелета відносять низький зріст, сколіоз, Х-подібне викривлення ніг, плоскостопість, широкий лобковий симфіз, дисплазію лопаток і

кульшових суглобів [25]. Клінічна значущість цих порушень зазвичай невелика. Вторинні ускладнення включають рецидивні інфекції верхніх дихальних шляхів, апное уві сні, незначне відставання в моторному розвитку і зниження слуху різного ступеня. Когнітивні та інтелектуальні функції не порушуються. Вагітним жінкам, які страждають КЧД, кесарів розтин проводиться частіше, ніж у загальній популяції. Це пов'язано з невідповідністю розмірів тазу матері і головки плоду. КЧД викликається мутаціями в гені *RUNX2* (картований на хромосомі 6p21), який бере участь у диференціюванні остеобластів і формуванні кісткової тканини. Виявлено безліч таких мутацій. Вони характеризуються високою пенетрантністю і значною варіабельністю. Чітких кореляцій між фенотипом і генотипом не встановлено. Діагностика заснована на клінічних симптомах і характерних радіологічних ознаках (аплазія або гіпоплазія ключиць, тривале незарощення швів черепа і тім'ячок, конічна грудна клітка з вузьким верхнім отвором грудної клітки, деформації кисті, аномалії прикусу). При атипових клінічних і радіологічних ознаках для підтвердження діагнозу використовують молекулярно-генетичні дослідження. КЧД слід диференціювати з мандибулоакральною дисплазією, синдромом Крейн-Хейза, синдромом Юніса-Варона, пікнодизостозом, синдромом CDAGS і гіпофосфатазією. При вагітності підвищеного ризику можлива пренатальна діагностика. Вона вимагає виявлення відповідної мутації у сім'ї. Ключично-черепний дизостоз успадковується за автосомно-домінантним типом. Сім'ям, в яких є хворі КЧД, показано генетичне консультування. Проте, досить часто трапляються випадки, пов'язані з мутаціями *de novo*. При рецидивуючих інфекціях рекомендується антибіотикотерапія. Оскільки ген *RUNX2* відіграє важливу роль в оссифікації і підтримці балансу кісткової тканини, необхідно контролювати мінеральну щільність кісток і за необхідності проводити профілактику остеопорозу [26]. Мальформації та ускладнення КЧД рідко призводять до серйозних наслідків. Прогноз досить сприятливий [27].

Перфорована ключиця (лат. Perforatio claviculae) характеризується наявністю отворів у тілі ключиці, або каналу, який розташований вертикально. Через отвори (канал) проходять судинно-нервові утворення [28, 29]. Рентгенологічно виявити таку аномалію неможливо.

Уроджена дислокація плеча (лат. Dyslocatio brachii congenita) трапляється досить рідко. Вона виявляється одразу при народженні. Клінічно плече маленьке і нестійке, і, зазвичай, спостерігається аномальний внутрішньоутробний розвиток, проявами якого є відсутність або гіпоплазія плечової кістки, плечового суглоба і надплечового відростка (акроміона) лопатки. Осифікація плечового епіфіза затримується і спостерігається атрофія м'язів дельтоподібної, грудної і ротаторної манжетки. Дислокацію можна спостерігати у зв'язку з травмою плечового сплетення, важкою травмою при народженні чи інфекцією. При артрогрипозі, обмеженні рухів суглобів, аномальних навантаженнях на м'язи і жирових відкладеннях може виникнути нестабільність і дислокація плеча.

УВР ключиці та лопатки можуть траплятися як у вигляді ізольованих аномалій, так і бути проявом різних генетичних захворювань та синдромів [30].

Псевдоартроз ключиці (син.: природжений несправжній суглоб ключиці) (лат. Pseudoarthrosis scapulae). Перший опис уродженого псевдоартрозу ключиці належить Фіцвілліаму (1910 р.). Про другий відомий випадок повідомив Оуен у 1930 р. Сьогодні в літературі налічується більше ніж 200 описів цієї уродженої патології, переважно псевдоартрозу правої ключиці у дівчат. Уроджений псевдартроз лівої ключиці спостерігається менше ніж у 10% випадків і пов'язаний з іншими УВР, наприклад з декстракардією. Зазвичай псевдартроз ключиці виявляється контралатерально до серця. Етіопатогенетичні чинники псевдоартрозу залишаються нез'ясованими, незважаючи на велику кількість проведених досліджень. Однак існують припущення, що псевдартроз пов'язаний з порушеннями скостеніння під час ембріогенезу.

У 1968 р. Кайт [31] запропонував класифікацію уродженого псевдоартрозу ключиці на основі анатомічних, клінічних та патологічних відмінностей, що мають різні покази до лікування:

I. Уроджена недостатність об'єднання двох сегментів ключиці спостерігається при народженні та виникає внаслідок гіпоплазії дистального фрагмента ключиці. При натисненні на ключицю виникає біль. На рентгенограмах присередній фрагмент ключиці більший за бічний, і між ними виявляється простір. Хірургічне лікування не призначають.

II. Уроджена кісткова недостатність ключиці. Як і у випадку з уродженим псевдартрозом великогомілкової кістки, при народженні виявляється нормально сформована ключиця, при цьому можливий її перелом. У таких випадках може бути призначено хірургічне лікування. Ця форма має кращий прогноз. Діагноз уродженого псевдоартрозу ключиці підтверджують рентгенологічно.

На рентгенограмах визначається чітке розділення у середній частині ключиці, причому медіальний фрагмент розташований над бічним фрагментом внаслідок дії м'язових сил і постурального витягнення, яке виникає під масою верхньої кінцівки. Латеральна частина ключиці є об'ємною,

а медіальна – атрофічною, зі склеротичним закриттям мозкового каналу і без утворення кісткової мозолі.

Лікування цього типу псевдартрозу є предметом дискусій, оскільки деякі автори [32, 33] вважають правильним спостерігати такі випадки, інші дослідники [34] радять виконувати резекцію, а треті – оперативне лікування з кістковою трансплантацією або без неї [35].

Синдром короткої ключиці (лат. Syndromum claviculae brevis). Уроджена коротка ключиця є рідкісним захворюванням, при якому відбувається вкорочення ключиці, яке призводить до обертання лопатки вперед, що потім стає тангенціально орієнтованим на грудну стінку. Рентгенологічно виявляється віддалення присередніх країв лопатки від хребта. Ключиця розміщена майже горизонтально, при цьому інших відхилень не спостерігається. Відзначається нормальний вигляд хребта і черепа. Як правило, пацієнти з синдромом короткої ключиці скаржаться на неправильну поставу, але також у літературі є одиничні відомості стосовно скарг на біль і обмеження рухів при цій УВР ключиці [36].

Мукополісахаридоз (лат. Mucopolisachoridosis) – спектр порушень, пов'язаний з дефектами, які виникають внаслідок метаболізму складних вуглеводів. Успадкування, час виникнення, радіологічні, біохімічні та клінічні ознаки відрізняються від інших хвороб. Епонімічними назвами для цих хвороб є синдром Гурлера (тип IH), синдром Шейе (тип IS/V), синдром Хантера (тип II), синдром Санфіліппо (тип III), синдром Моркіо (тип IV), синдром Марото-Ламі (тип VI), синдром Слая (тип VII). Наявна загальна остеопенія з ділянками руйнування кісток, деформація шийки плечової кістки. Лопатка недорозвинена і має неглибоку суглобову западину. Ключиці є короткими та широкими [23].

Синдром Аперта (Апера) (тип I Акроцефалосиндактилія) (лат. Syndromum Apera) (OMIM 101200). Наявний синостоз швів черепа, аномалії лоба та гіпертелоризм. На кінцівках є додаткові пальці, також відбувається злиття п'ясткових і зап'ясткових кісток. Клінічно у хворих спостерігається знижена мобільність, найбільш помітна на плечі та лікті, що прогресує з віком. Плечовий суглоб є витягнутий і увігнутий, наяні нерівності в центрі. Головка плечової кістки сплюснутої форми. Прогресивна невідповідність у плечовому суглобі, що призводить до підвивиху і дислокації, може відбуватися. Надмірний ріст горбистості може призвести до погіршення вираження акроміона та обмеження відведення. Осифікація головки плечових кісток і великих вертлюгів може бути затримана, або асиметричною.

Синдром Аперта поділяють на 2 підтипи.

I підтип — класичний синдром Аперта, який характеризується типовою для даного синдрому акроцефалією і вираженою синдактилією, яка може бути порівняна з „ложкою", коли зрощені всі пальці і „рукою-акушера", коли великий палець вільний і протипоставлений зрощеним чотирьом пальцям.

II підтип, який у літературі має назву синдрому Аперта-Крузон, є проміжною формою між класичними синдромами Аперта і Крузона, тобто при даному синдромі більш виражена гіпоплазія верхньої щелепи. У той же час явища синдактилії виражені менше, ніж при типовому синдромі Аперта, оскільки вільними є і великі пальці, і мізинці.

Синдром Аперта зумовлений специфічними мутаціями у двох сусідніх залишках Сер252Три і Про253Арг гена *FGFR2,* який картовано 10q26.13. Успадковується за автосомно-домінантним типом [37].

Синдром Мельніка-Нідлса (лат. Syndromum Melnica-Nidsla) (OMIM №309350) є найбільш тяжким проявом спектру ото-палато-дигітальних аномалій, що включає також ото-палато-дігітальний синдром тип I, II, і фронто-метафізарну дисплазію. Захворювання зумовлено мутацією гена *FLNA*. Ген картований на хромосомі Xq28 та кодує синтез білка filamin. Дослідники припускають, що мутація в гені призводить до порушення регуляції білком filamin процесу розвитку скелету, але невідома генотип-фенотип кореляція. Чоловіки мають більш тяжкі клінічні ознаки синдрому, ніж жінки, і майже у всіх випадках помирають до або відразу після народження. Основними діагностичними критеріями синдрому Мельніка-Нідлса є: 1) особливості фенотипу; 2) характерні зміни з боку кісткової системи, а саме: нанізм, гіперостоз черепа, затримка закриття тім'ячок, аплазія, гіпоплазія лобової і верхньощелепної пазух; деформація та нерівний контур ключиці, розширення присередньої частини ключиць, і/або її аплазія, остеоліз ключиць [38].

Краніофронтоназальний синдром (MIM 304110) (син.: синдром серединної щілини обличчя) – це рідкісне спадкове захворювання, що характеризується асиметрією тіла, особливо обличчя, дефектами середньої лінії, скелетними аномаліями й дерматологічними аномаліями.

Найбільш поширені симптоми цього розладу включають: гіпертелоризм очей, роздвоєння кінчика носа, аномалії плечей і кінцівок і/або недорозвинення середньої частини обличчя. Голова зазвичай має незвичайну форму внаслідок передчасного закриття вінцевих швів, що призводить до асиметрії обличчя.

У деяких людей із краніофронтоназальним синдромом можуть бути широкий ніс і обличчя; широкий і високий лоб; щілина губи і піднебіння;

низько посаджені вуха і птеригіумами на шиї. Дівчатка зазвичай мають густе, кучеряве волосся, яке з'являється у віці 2-3 місяців. Хворі можуть також мати синдактилію пальців кінцівок; клинодактилію п'ятого пальця; широкі пальці рук і/або ніг, особливо перший «великий» палець; і / або нігті, які є посмугованими, увігнутими і/або ламкими.

Можуть бути вузькі похилі плечі, УВР груднини, ключиць, патологічний лордоз або сколіоз. Одна кінцівка може бути коротшою за іншу. Недорозвинення грудних залоз. Може траплятися патологія лопатки – деформація Шпренгеля. У жінок можуть бути аномалії матки.

У деяких людей, також може бути гіпотонія м'язів, затримка фізичного розвитку, нейросенсорна туговухість, pectus excavatum і діафрагмова грижа. У чоловіків може траплятися шалеподібна калитка і гіпоспадія. Цей синдром викликаний мутацією в гені *EFNB1* на хромосомі Xq13. Успадковується за Х-зчепленим, домінантним типом.

Висновки

1. Аномалії кісток поясу верхньої кінцівки виникають внаслідок порушення процесів хемотаксису, проліферації, диференційованої і програмованої смерті клітин на ранніх етапах ембріогенезу.
2. Критичним періодом для виникнення аномалій кінцівок під дією тератогенних факторів є період ембріонального розвитку.
3. Уроджені вади розвитку ключиці та лопатки можна розділити на типові (самостійні нозологічні форми) і атипові (комбіновані з іншими аномаліями чи захворюваннями).
4. Уроджені вади розвитку ключиці та лопатки дуже часто поєднані з різноманітними вадами розвитку інших частин скелета.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення морфологічних передумов виникнення уроджених вад розвитку кісток поясу верхньої кінцівки може бути підґрунтям для розробки та обґрунтування нових способів їх хірургічної корекції.

References

1. Chernenkov YuV. Vrozhdennye poroki razvitiya ploda i novorozhdennogo po dannym perinatalnogo tsentra Saratovskoy oblasti. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2016; 12(3): 393-8. [Russian]
2. Pishak VP, Ryznychuk MO. Analiz poshyrenosti pryrodnykh vad rozvytku u novonarodzhenykh Chernivetskoyi oblasti za danymy genetychnogo monitoryngu. *Ukrayina. Zdorov'ya natsiyi*. 2013; 1 (25): 28-32. [Ukrainian]
3. Pokaznyky zdorov'ya naselennya ta vykorystannya resursiv okhorony zdorov'ya v Ukrayini za 2017–2018 roky. Kyiv: TsMS MOZ Ukrayiny». Available from: http://medstat.gov.ua/ukr/MMXVIII.html (data zvernennya: 29.01.2020). [Ukrainian]
4. Khmara TV, Vasylchyshyn YaM, Gresko AS, Biryuk IG. Ontologiya vrodzhenykh vad skeletu kysti. *Klin. anatomiya ta operat. khirurgiya*. 2014; 13(4): 93-9. [Ukrainian]
5. Wilkie AOM. Why study human limb malformations? *J Anat*. 2003; 202: 27-35. doi.org/10.1046/j.1469-7580.2003.00130.x
6. Mezhenina EP. *Vrozhdennye uro*dstva. Kiev: Zdorov'ya; 1974. 140 s. [Russian]
7. Sadler TV. *Medychna embriologiya za Langmanom*. Lviv: «NAUTILUS»; 2001. 550 s. [Ukrainian]
8. Dedukh NV, Tikhonenko AA, Podlipentsev VV. Vrozhdennye anomalii konechnostey. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*. 2013; 2: 102-8. [Russian]
9. Liao YM, Li SL, Luo GY, Wen HX, Ouyang SY, Chen CY et al. Routine screening for fetal limb abnormalities in the first trimester. *Prenat Diagn*. 2016; 36: 117-26.
10. Vasluian E, van der Sluis CK, van Essen AJ, Bergman JE, Dijkstra PU, Reinders-Messelink HA et al. Birth prevalence for congenital limb defects in the northern Netherlands: a 30-year population-based study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013; 14: 323.
11. Aro T, Heinonen OP, Saxen L. Incidence and secular trends of congenital limb defects in Finland. *Int J Epidemiol*. 1982; 11: 239-44.
12. Bedard T, Lowry RB, Sibbald B, Kiefer GN, Metcalfe A. Congenital limb deficiencies in Alberta – a review of 33 years (1980-2012) from the Alberta Congenital Anomalies Surveillance System (ACASS). *Am J Med Genet A*. 2015; 167A: 2599-609. doi: 10.1002/ajmg.a.37240.
13. Volkov MV. *Kostnaya patologiya detskogo vozrasta. Opukholevye i displasticheskie zabolevaniya kostey*. M: Meditsina; 1968. 496 s. [Russian]
14. Luzina EV, Shakirov EA. *Kliniko-rentgenologicheskiy atlas vrozhdennykh anomaliy konechnostey u cheloveka*. M: Meditsina; 1990. 78 s. [Russian]
15. Simple Guide Orthopadics Chapter 14 Lower Limb Conditions. Available from: https://ru.scribd.com/document/16375642/Simple-Guide-Orthopadics-Chapter-14-Lower-Limb-Conditions. (Last accessed: 29.01.2020)
16. Barashnev YuI, Bakharev VA. *Embriofetopatii. Diagnostika i profilaktika anomaliy tsentralnoy nervnoy sistemy i skeleta*. M: «Triada-X»; 2010. 480 s. [Russian]
17. Prichiny razvitiya anomaliy konechnostey. Available from: http://www.medkrug.ru/article/show/4818#2ю. (data zvernennya: 29.01.2020). [Russian]

18. Francomano CA. The genetic basis of dwarfism. *N Engl J Med.* 1995; 332(1): 58-9.
19. Fik VB, Tsytovskyy MN, Kryvko YuYa, Kordys BD, Mateshchuk-Vatseba LR, Fitkalo OS. *Anatomiya skeleta lyudyny: za materialamy Lvivskogo anatomichnogo muzeyu.* Lviv: 2016. 294 s. [Ukrainian]
20. Anomalii razvitiya grudnogo otdela pozvonochnika. Available from: https://medbe.ru/materials/detskaya-torakalnaya-khirurgiya/anomalii-razvitiya-grudnogo-otdela-pozvonochnika/?PAGEN_2=2 (data zvernennya: 29.01.2020) [Russian]
21. Kalmin OV, Kalmina OA. *Anomalii razvitiya organov i chastey tela cheloveka*. Rostov n/D: Feniks; 2016. 591 s. [Russian]
22. Khan Durrani MY, Sohail AH, Khan I, Hashmi P. Sprengel's Deformity. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2018; 30(1): 135-7.
23. Delva MYu, Nikiforova OS. Syndrom krylopodibnoyi lopatky pry nevropatiyi dovgogo grudnogo nerva (klinichne sposterezhennya, dyferentsialna diagnostyka). *Mizhnarodnyy nevrologichnyy zhurnal*. 2015; 7(77): 120-3. [Ukrainian]
24. Pan CY, Tseng YC, Lan TH, Chang HP. Craniofacial features of cleidocranial dysplasia. *J Dent Sci.* 2017; 12(4): 313-8. doi: 10.1016/j.jds.2017.07.002
25. Jaruga A, Hordyjewska E, Kandzierski G, Tylzanowski P. Cleidocranial dysplasia and Runx2-clinical phenotype-genotype correlation. *Clin Genet*. 2016; 90: 393-402. doi: 10.1111/cge.12812
26. Back SJ, Pollock AN. Cleidocranial dysostosis. *Pediatr Emerg Care*. 2013; 29(7): 867-9. doi: 10.1097/PEC.0b013e31829a90cf
27. DasGupta R, Jebasingh FK, Asha HS, Thomas N. Cleidocranial dysostosis. *BMJ Case Rep*. 2015; 2015. pii: bcr2015211308. doi: 10.1136/bcr-2015-211308
28. Natsis K, Totlis T, Chorti A, Karanassos M, Didagelos M, Lazaridis N. Tunnels and grooves for supraclavicular nerves within the clavicle: review of the literature and clinical impact. *Surg Radiol Anat*. 2016; 38(6): 687-91. doi: 10.1007/s00276-015-1602-9
29. Viciano J, Urbani V, D'Anastasio R. Congenital Anatomical Variant of the Clavicle. *Anat Rec (Hoboken).* 2017; 300(8): 1401-8. doi: 10.1002/ar.23596
30. Van Heest AE. Congenital disorders of the hand and upper extremity. *Pediatr Clin North Am*. 1996; 43(5): 1113-33.
31. Kite JH. Congenital pseudarthrosis of the clavicle. *South Med J.* 1968; 61(7): 703-10.
32. Dzupa V, Bartonicek J, Zidka M. Fracture of the clavicle after surgical treatment for congenital pseudarthrosis. *Med Sci Monit*. 2004; 10(1): CS1–CS4.
33. Muradas RR, Sévero MD, Silveira JOF, Tierno SA, Salame M, Pomblum VJ. Pseudartrose congênita da clavícula. *Rev AMRIGS*. 2009; 53(4): 410-12.
34. Lorente Molto FJ, Bonete Lluch DJ, Garrido IM. Congenital pseudarthrosis of the clavicle: a proposal for early surgical treatment. *J Pediatr Orthop*. 2001; 21(5): 689–93.
35. Di Gennaro GL, Cravino M, Martinelli A, Berardi E, Rao A, Stilli S, Trisolino G. Congenital pseudarthrosis of the clavicle: a report on 27 cases. *J Shoulder Elbow Surg*. 2017; 26(3): e65-e70. doi: 10.1016/j.jse.2016.09.020
36. Gupta H, Robinson P. Normal shoulder ultrasound: anatomy and technique. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2015; 19(3): 203-11. doi: 10.1055/s-0035-1549315
37. Siminel MA, NeamȚu CO, DiȚescu D, ForȚofoiu MC, Comănescu AC, Novac MB, NeamȚu SD, Gluhovschi A. Apert syndrome – clinical case. *Rom J Morphol Embryol*. 2017; 58(1): 277-80.
38. O'Connell JE, Bourke B, Kearns GJ. Orthognathic surgery in Melnick-Needles syndrome: a review of the literature and report of two siblings. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018; 47(6): 738-42. doi: 10.1016/j.ijom.2017.12.001

УДК 616.712/.713-007.2:611.013

ОНТОЛОГИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ КОСТЕЙ ГРУДНОГО ПОЯСА

Хмара Т. В., Шевчук К. З., Мораараш Ю. А., Ризничук М. А., Стельмах Г. Я.

Резюме. Врожденные пороки развития опорно-двигательного аппарата представляют практический интерес для врачей многих специальностей, а именно: врача-неонатолога, педиатра, детского хирурга или ортопеда, терапевта, которые имеют отношение к выявлению и лечению последствий врожденной патологии в подростковом, юношеском и зрелом возрасте. За 2018 г. Врожденные пороки развития у новорожденных (массой более 500,0 г) по Украине обнаружены у 25,92 на 1000 рожденных живыми, а в Черновицкой области – у 23,73 на 1000 рожденных живыми. Среди врожденных пороков развития редукционные аномалии конечностей и полидактилия выявлялись по Украине у 1,13 на 1000 живых новорожденных, а в Черновицкой области – у 0,93 на 1000 родившихся живыми.

Развитие скелета начинается на 3-й неделе гестации вследствие конденсации мезенхимы. По происхождению врожденных пороков развития конечностей можно разделить на ранние, в основе которых лежит нарушение закладки и патологическое развитие эмбриона (случаи больших дефектов с отсутствием отдельных костей, целых сегментов), и поздние, в основе которых лежит дефект развития плода (случаи нарушения формы при развитии костных сегментов и тканевых компонентов).

На основе проведенного анализа источников литературы предпринята попытка обобщить существующие сведения о врожденных пороках развития костей пояса верхней конечности (ключицы, лопатки), предложена их классификация и толкование согласно алфавита. Врожденные пороки развития костей пояса верхней конечности можно разделить на типичные (самостоятельные нозологические формы) и атипичные (комбинированные с другими аномалиями или заболеваниями).

Врожденные пороки развития костей пояса верхней конечности возникают вследствие нарушения процессов хемотаксиса, пролиферации, дифференцированной и программируемой смерти клеток на ранних этапах эмбриогенеза. Критическим периодом для возникновения этих аномалий является период эмбрионального развития.

При анализе литературных данных выявлено частое сочетание врожденных пороков развития ключицы и лопатки с различными аномалиями развития других частей скелета.

Ключевые слова: ключица, лопатка, порок развития, анатомия.

UDC 616.712/.713-007.2: 611.013

Ontology of the Congenital Malformation of the Pectoral Girdle Bones

Khmara T. V., Shevchuk K. Z., Morarash Y. A., Ryznychuk M. O., Stelmakh G. Ya.

Abstract. Congenital malformations of the musculoskeletal system are of practical interest for physicians of many specialties, namely: neonatologist, pediatrician, pediatric surgeon or orthopedist, therapist, who are related to the detection and treatment of congenital pathology in adolescent age and adulthood. 25.92 per 1000 live births (weighing more than 500 g) had congenital malformations in Ukraine in 2018.

Material and methods. In Chernivtsi region, the rate was 23.73 per 1000 live births. Among congenital malformation cases, congenital limb defect and polydactyly occurred in 1.13 per 1000 live births in Ukraine, and in Chernivtsi region it was 0.93 per 1000 live births.

Skeletal development begins in the 3rd week of gestation due to the condensation of the mesenchyme. The origin of the congenital limb defect can be divided into the early, which is based on the malformation of the rudiment and pathological development of the embryo (cases of major defects with the absence of individual bones, entire segments), and later, based on the defect of the fetus development (cases of malformation in the development of bone segments and tissue components).

Conclusion. An attempt to summarize the existing information about the congenital malformations of the pectoral girdle bones (clavicle, scapula), their classification and alphabetic definitions were developed on the basis of the literature sources analysis. Congenital malformations of the pectoral girdle bones can be divided into typical (independent nosological forms) and atypical (combined with other anomalies or diseases). Congenital malformations of the pectoral girdle bones arise as a result of impaired chemotaxis, proliferation, differentiated and programmed cell death in the early stages of embryogenesis. A critical period for the occurrence of these anomalies is the period of embryonic development. A frequent combination of the clavicle and scapula. During the literature sources analysis we found congenital malformations with various abnormalities of development of other parts of the skeleton.

Keywords: clavicle, scapula, congenital malformations, anatomy.

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.

Стаття надійшла 04.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.107
УДК 616.314-092.9-007.61

Гармаш О. В., Губіна-Вакулік Г. І.

СТАН ПУЛЬПИ, ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ ТА ТКАНИН ПАРОДОНТА У ДВАНАДЦЯТИ- ТА ВІСІМНАДЦЯТИМІСЯЧНИХ ЩУРІВ, ЯКІ НАРОДИЛИСЬ ІЗ МАКРОСОМІЄЮ

Харківський національний медичний університет, Україна

o.v.garmash@gmail.com

Даний фрагмент багатоетапного дослідження присвячений вивченню в експерименті віддаленого впливу макросомії плоду на морфофункціональний стан твердих тканин зубів, пульпи та тканин пародонта тварин зрілого (12 місяців) і похилого (18 місяців) віку, враховуючи їх масо-ростові параметри при народженні.

Мета дослідження вивчити в експерименті віддалений вплив макросомії плоду на морфофункціональний стан твердих тканин зубів, пульпи та тканин пародонта дванадцятимісячних і вісімнадцятимісячних тварин, враховуючи особливості їх внутрішньоутробного соматотипу: макросомія з гармонійним внутрішньоутробним розвитком, з акселерацією та відносною внутрішньоутробною недостатністю маси тіла чи внутрішньоутробним ожирінням.

Дослідження були виконані на популяції шурів Wistar Albino Glaxo. Для моделювання макросомії плоду було використано 4 різні моделі макросомії. Для морфологічного аналізу використовувалися верхні та нижні щелепи. Підраховували інтенсивність ураження зубів каріозним процесом. Зрізи товщиною 5-6 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином, галоціанін-хромовими галунами за Ейнарсоном, пікрофуксином за Ван Гізоном у, була поставлена PAS-реакція.

Морфологічне дослідження, проведене на дванадцятимісячних і вісімнадцятимісячних щурах, виявило, що стан тканин зубів та тканин пародонта у тварин, які народились макросомами, суттєво відрізняється від такого у контрольних тварин. У тварин груп 3 та 4 (які народились з ознаками внутрішньоутробного ожиріння) васкуляризація пульпи гірша ніж в групах 1 та 2 (які народились із відносною недостатністю маси тіла та гармонійно розвиненими). У тварин груп 3 та 4, у середньому, було виявлено менший розмір тіл одонтобластів і більша ступінь атрофії відростків одонтобластів порівняно із щурами груп 1, 2 та групи контролю, що пояснює більшу кількість каріозних порожнин, ніж у щурів груп 1 та 2 та групи контролю. Чим більший ступінь ожиріння новонародженої тварини, тим більше в неї виявлено зубів уражених каріозним процесом у віці 12 та 18 місяців. У щурів груп 1 та 2 в пародонті спостерігались явища запального процесу, який супроводжувався порушенням структури циркулярної зв'язки та виникненням кишень, в кістковій тканині альвеолярних відростків фіксувались явища фокального остеопорозу. В пародонті тварин груп 3 та 4 спостерігались порушення з превалюванням дистрофічного компоненту.

Виходячи з результатів проведеного експериментального дослідження, виявилось, що тварини у дорослих нащадків та нащадків похилого віку, які народились макросомами із ознаками внутрішньоутробного ожиріння, превалюють порушення твердих тканин та пульпи зубів. Натомість деструкція тканин пародонта більш виражена у тварин макросомів-при-народженні, внутрішньоутробний період яких протікав із відносною недостатністю маси тіла чи характеризувався адекватно збільшеними соматометричними показниками маси тіла і довжини тіла.

Ключові слова: щури, макросомія плоду, карієс, пульпа, пародонт.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження виконано згідно з планом НДР Харківського національного медичного університету МОЗ України «Характер, структура та лікування основних стоматологічних захворювань», № держ. реєстрації 0116U004975.

Вступ. Макросомія плоду є достатньо вивченим, проте прогностично складним станом. Незважаючи на існуючи новітні і старі методи діагностики складно передбачити масу тіла новонародженої дитини [1], а отже і вберегти мати та новонароджену дитину від цілої низки можливих ускладнень. До віддалених ускладнень макросомії плоду відноситься схильність до діабету 1 та 2 типів, ожиріння, метаболічного синдрому та багато інших захворювань і станів [2, 3].

За останні 10-15 років опубліковані дослідження стосовно формування у осіб, які народились макросомами, стоматологічної патології, а саме порушення термінів прорізування зубів [4] та високої інтенсивності карієсу як тимчасових зубів [5], так і зубів постійного прикусу у дітей та підлітків [6]. Проте робіт, де досліджено стан тканин і органів ротової порожнини у осіб дорослого віку практично немає.

Ключовий вплив генетичної схильності [7], різні харчові вподобання, різний рівень гігієни ротової порожнини [8], шкідливі звички [9] та стан здоров'я [10], які впливають на формування стоматологічних порушень, роблять експеримент на лабораторних тваринах єдиним можливим способом проведення досліджень, що враховують вплив саме масо-ростових параметрів при народженні на формування стоматологічної патології. Бо саме в умовах експерименту виявляються патогенетичні особливості тканин, які є підґрунтям до формування тих чи інших стоматологічних порушень, вивчення яких в експерименті дозволяє правильно сформувати та впровадити профілактичні заходи [11].

Мета дослідження - вивчити в експерименті віддалений вплив макросомії плоду на морфофункціональний стан твердих тканин зубів, пульпи та тканин пародонта дванадцятимісячних і вісімнадцятимісячних тварин, тобто особин зрілого та похилого віку, враховуючи особливості їх внутрішньоутробного соматотипу: макросомія з гармонійним внутрішньоутробним розвитком, з акселерацією та відносною внутрішньоутробною недостатністю маси тіла чи внутрішньоутробним ожирінням.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження були виконані на популяції шурів Wistar Albino Glaxo. Для моделювання макросомії плоду було використано 4 різні моделі, які детально викладені в роботі [12].

Макросомію у новонароджених щурів діагностували з використанням стандартного клінічного критерію – маса тіла більше 90-центильного рівня за методикою, викладеною в роботі [12]. Первинне соматометричне обстеження проводилось одразу після народження. Тварини були поділені на групи з урахуванням їх масо-ростових параметрів.

До групи контролю були віднесені новонароджені тварини з середніми масо-ростовими параметрами (маса тіла яких була у межах одного стандартного відхилення від медіанної маси тіла), вагітність матерів яких проходила при звичайних умовах і стандартному харчовому раціоні. До групи 1 були відібрані новонароджені щури-макросоми із внутрішньоутробною стимуляцією ростових процесів та найменшим серед усіх тварин індексом маси тіла. До групи 2 відібрали новонароджених щурів-макросомів із адекватно збільшеними соматометричними показниками маси тіла і дожини тіла, тому їхній індекс маси тіла був співставний з контрольним. До групи 3 були відібрані щури-макросоми із стандартною довжиною тіла та великими значеннями маси тіла й індексу маси тіла. До групи 4 були відібрані щури-макросоми-при народженні, які перед спарюванням і під час вагітності перебували на висококалорійній дієті, вагітність матерів цих тварин проходила в гіпокінетичних умовах. Для формування всіх груп були відібрані новонароджені щури з різних послідів. В усіх групах щури чоловічої і жіночої статі були рівнопредставленими.

Потомство щурів виводилося з експерименту на 360 – 365 та 540 – 545 добу (12 та 18 місяців) після народження. Зміст і маніпуляції з експериментальними тваринами відповідали національним «Спільним етичним принципам досліджень на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). Тварини виводилися з експерименту шляхом передозування тіопенталу натрію з подальшою декапітацією.

Повторне соматометричне обстеження було проведене при виведенні тварин з експерименту. Результати соматометричного обстеження в кожній із досліджуваних груп представлені в **табл. 1**.

Для морфологічного аналізу використовувалися верхні та нижні щелепи. Ділянки демінералізації емалі та каріозні порожнини виявляли висушуванням та забарвленням метиленовим синім. За допомогою стереолупи МБС-9 підраховували інтенсивність ураження зубів каріозним процесом (кількість зубів із каріозними порожнинами) та глибину каріозного ураження за методикою, запропонованою в роботі Пилипюк О. Ю. [10]. Оцінку інтенсивності карієсу проводили за показниками кількості каріозних порожнин і зубів у середньому на одного щура.

Таблиця 1 – Медіанні значення Me (Q3;Q1) маси та довжини тіла, а також масо-ростового показника експериментальних тварин у різних групах при народженні та при виведенні з експерименту

Група дослідження	Маса тіла *m* (у кг × 10^{-3})	Довжина тіла *l* (у м × 10^{-2})	Значення масо-ростового показника m/l^2	Маса тіла *m* (у кг × 10^{-3})	Довжина тіла *l* (у м × 10^{-2})	Значення масо-ростового показника m/l^2
при народженні (1 доба)				*при виведенні (360-365 діб)*		
Контроль, n=5	5.90 (6.00;5.80)	5.20 (5.40;5.10)	0.222 (0.223;0.206)	230.0 (250.0;220.0)	18.00 (18.60;18.00)	0.710 (0.723;0.679)
Група 1, n=6	7.70* (7.80;7.08) *p*=0,00583	6.40* (6.58;6.08) *p*=0,00617	0.186* (0.195;0.179) *p*=0,01762	345.0* (377.5;290.0) *p*=0,00793	21.75* (22.00;21.13) *p*=0,00549	0.713 (0.780;0.641)
Група 2, n=5	6.50 * (6.90;6.50) *p*=0,00841	5.30 (5.50;5.20)	0.231 (0.237;0.228)	280.0* (340.0;270.0) *p*=0,04587	20.00* (20.00;20.00) *p*=0,01888	0.700 (0.833;0.675)
Група 3, n=5	6.80* (7.20;6.80) *p*=0,00841	5.00 (5.20;4.90)	0.274* (0.278;0.272) *p*=0,00902	350.0* (380.0;310.0) *p*=0,00902	21.00* (21:50;19.00) *p*=0,02733	0.822* (0.831;0.806) *p*=0,00902
Група 4, n=6	7.35* (7.85;7.00) *p*=0,00571	5.15 (5.43;5.03)	0.265* (0.277;0.257) *p*=0,00617	260.5 (276.3;229.0)	20.75 (21.00;20.13)	0.608* (0.634;0.582) *p*=0,01762
при народженні (1 доба)				*при виведенні (540-545 діб)*		
Контроль, n=5	5.80 (5.90;5.60)	5.0 (5.10;5.0)	0.224 (0.227;0.220)	200 (206;200)	20.00 (21.00;18.00)	0.515 (0.617;0.467)
Група 1, n=7	7.50* (7.70;6.95) *p*=0,00448	6.30* (6.40;6.10) *p*=0,00414	0.189* (0.194;0.182) *p*=0,00448	280* (406;260) *p*=0,00441	21.00 (23.50;20.05)	0.682 (0.699;0.618)
Група 2, n=6	7.58* (8.05;6.91) *p*=0,00617	5.80* (6.00;5.53) *p*=0,00560	0.222 (0.229;0.217)	290.0* (291.5;252.5) *p*=0,00594	20.25 (20.88;18.88)	0.681 (0.698;0.665)
Група 3, n=6	6.80* (6.98;6.63) *p*=0,00617	5.05 (5.10;5.00)	0.261 (0.269;0.252) *p*=0,00617	277.5 (306.3;218.8)	20.00 (20:00;19.25)	0.694 (0.766;0.637)
Група 4, n=5	6.90* (7.50;6.60) *p*=0,00882	5.20 (5.30;5.00)	0.264* (0.277;0.252) *p*=0,00902	248.0 (250.0;206.0)	20.00 (20.00;19.50)	0.625 (0.652;0.554)

Примітка: * - відмінність від групи контролю достовірна з ймовірністю похибки $p<0,05$.

Забраний матеріал фіксували в 10% нейтральному формаліні. Потім заливали парафіном за загальноприйнятою методикою. Враховуючи те, що у однієї і тієї ж самої тварини моляри верхньої та нижньої щелеп подібні [13], оцінювання проводились лише на нижніх щелепах.

Зрізи товщиною 5-6 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином (H & E), галоціанін-хромовими галунами за Ейнарсоном на сумарні нуклеїнові кислоти, пікрофуксином за Ван Гізоном для визначення інтерстиціального сполучнотканинного колагену [14, 15], була поставлена PAS-реакція на глікопротеїди [16]. Мікропрепарати вивчали на мікроскопі Axiostar-plus (Zeiss, Німеччина) з використанням фотокамери, морфометрія проводилася на цифрових зображеннях за допомогою комп'ютерного забезпечення «БіоТест» (РФ). Визначалась площа тіл одонтобластів, на межі між плащовим та навколопульпарним дентином оцінювався вміст РНК – у цитоплазмі відростків одонтобластів (фарбування за Ейнарсоном), глікопротеїдів – у кістковій тканині щелеп (PAS – реакція). Оцінювання медіанних і середніх значень досліджуваних параметрів проводилося з застосуванням програми MS Excel 2016. Перевірка гіпотез про відмінність середніх у малих групах проводилась методами непараметричної статистики (за критерієм Манна – Уітні) [17] з використанням пакету Statistica 13.

Результати дослідження. У віці 12 місяців днів щури, які народились макросомами проявляли тенденцію перевищення маси тіла відносно групи контролю, при цьому макросоми групи 1 та групи 3 виявились найкрупнішими у цьому віці, а макросоми групи 4, виношені в умовах материнської гіпокінезії – найменш крупними, різниця з групою контролю не є достовірною. Значення показника довжини тіла у віці 12 місяців у групах макросомів виявилось аналогічно змінене у порівнянні з контрольними тваринами.

Стан пульпи та твердих тканин жувальних зубів. Пульпа молярів у більшості дванадцятимісячних тварин групи контролю добре розвинена, без ознак запалення, колагенових волокон небагато тіла одонтобластів багаторядні (**рис. 1а**). Проте зустрічаються тварини, пульпа жувальних зубів яких місцями втратила одонтобластичний шар. У переважної більшості контрольних тварин віком 18 місяців пульпа залишається збереженою. Судини мікроциркуляторного русла добре візуалізуються. Медіанні розміри тіл одонтобластів периферійного шару пульпи демонструє **табл. 2**, у контрольних тварин віком 12 та 18 місяців ці значення співставні.

У контрольних тварин у віці 18 місяців дентин також у задовільному стані. При аналізі результатів гістохімічної реакції за Ейнарсоном (**табл. 2**) простежується підвищення інтенсивності профарбовування галоціаніном відростків одонтобластів у внутрішніх шарах дентину (навколопульпарний

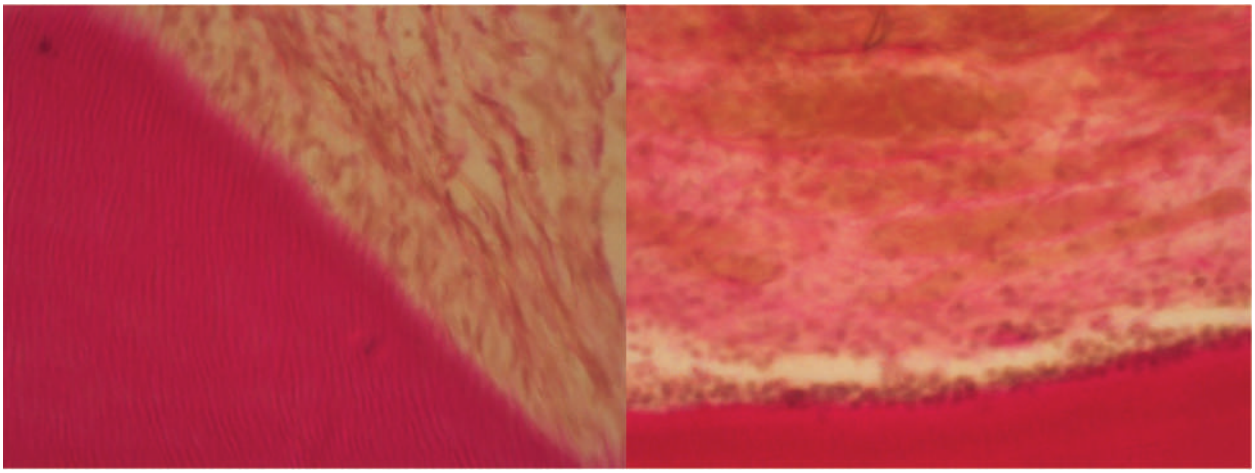

Рис. 1а. Пульпа моляра нижньої щелепи дванадцятимісячного щура групи контролю. Спостерігаються тіла одонтобластів витягнутої форми, розташовані в декілька рядів.
Заб. пікрофуксином за ван Гізоном; х 400

Рис. 1b. Пульпа моляра нижньої щелепи дванадцятимісячного щура групи 4. Спостерігаються одонтобласти зменшеного розміру, округлої форми, збільшення кількості фуксинофільного колагену.
Заб. пікрофуксином за ван Гізоном; х 400

Таблиця 2 – Медіанні значення Me(Q3;Q1) оптичної густини відростків одонтобластів та оптичної густини кісткової тканини альвеолярних відростків експериментальних тварин

Група дослідження	Оптична густина цитоплазми відростків одонтобластів (забарвлення за Ейнарсоном (ум.од.опт. густини))	Оптична густина кісткової тканини (PAS- реакція (ум.од.опт. густини))	Оптична густина цитоплазми відростків одонтобластів (забарвлення за Ейнарсоном (ум.од.опт. густини))	Оптична густина кісткової тканини (PAS- реакція (ум.од.опт. густини))
	Тварини віком 360-365 діб		*Тварини віком 540-545 діб*	
Контроль	0,378 (0,449; 0,348)	0,123 (0,145; 0,105)	0,412 (0,434; 0,373)	0,117 (0,131; 0,108)
Група 1	0,392 (0,416; 0,375) *p*=0,001721	0,117 (0,128; 0,111) *p*=0,000033	0,322 (0,401; 0,290) *p*=0,022878	0,109 (0,115; 0,103) *p*=0,000034
Група 2	0,375 (0,433; 0,313) *p*=0,046757	0,102 (0,105; 0,093) *p*=0,334927	0,286 (0,321; 0,236) *p*=0,000017	0,103 (0,106; 0,100) *p*=0,000000
Група 3	0,489 (0,526; 0,449) *p*=0,000000	0,083 (0,094; 0,076) *p*=0,0001210	0,319 (0,352; 0,276) *p*=0,000127	0,073 (0,080; 0,054) *p*=0,000008
Група 4	0,525 (0,575; 0,392) *p*=0,00000	0,087 (0,094; 0,078) *p*=0,000000	0,282 (0,416; 0,262) *p*=0,094211	0,072 (0,084; 0,066) *p*=0,000276

Примітка: * – відмінність від групи контролю достовірна із ймовірністю похибки p≤0,05.

дентин), порівняно із зовнішніми шарами. Виявилось, що уміст РНК у відростках одонтобластів дуже різний – в коронковій частині зубів високий, вздовж кореня – низький, на верхівці кореня зуба трохи вищій, але також низький. У цих тварин, порівняно з віком 12 місяців, спостерігається незначне збільшення вмісту РНК в відростках, що поєднується зі зменшенням кількості одонтобластів у пульпі та має компенсаторне значення. Саме морфометрія одонтобластів (**табл. 3**) виявляє вікову атрофізацію пульпи та компенсаторне підвищення вмісту РНК у цитоплазмі відростків одонтобластів.

У дванадцятимісячних тварин-макросомів групи 1 пульпа багатоклітинна, але одонтобласти розташовані в один шар. У цьому віці у тварин цієї групи розміри тіл одонтобластів більші серед усіх тварин-макросомів, проте достовірно менші за такі в групі контролю (**табл. 3**), у віці 18 місяців спостерігається зменшення кількості одонтобластів та їх розмірів, тобто відбувається атрофізація одонтобластів, проте, деякі одонтобласти дуже великі, що є компенсаторною реакцією на атрофізацію. У декількох вісімнадцятимісячних тварин спостерігаються проявлення пульпіту: геморагії та лейкоцитарний інфільтрат (**рис. 2а**), та склерозу.

У дванадцятимісячних тварин-макросомів групи 2 стан пульпи незначно відрізняється від контрольного, але по досягненні тваринами віку 18 місяців у пульпі спостерігаються явища склеротизації: при забарвленні за Ван Гізоном фіксується збільшення кількості фуксинофільного колагену, більш виражене ніж в групі контролю. Шар одонтобластів тонкий, місцями зовсім відсутній. Розміри тіл одонтобластів у дванадцятимісячних тварин групи 2 є достовірно меншими за контрольні

Таблиця 3 – Медіанні значення Me(Q3;Q1) показників інтенсивності каріозних уражень та площі тіл одонтобластів у групах експериментальних тварин

Група дослідження	Кількість каріозних зубів, n	Площа тіла одонтобластів (*mkm²*)	Кількість каріозних зубів, n	Площа тіла одонтобластів (*mkm²*)
	Тварини віком 360-365 діб		*Тварини віком 540-545 діб*	
Контроль	6,00 (6,00; 5,00)	8,29 (9,58; 8,24)	6,00 (6,00; 6,00)	8,69 (8,77; 6,85)
Група 1	6,00 (6,75; 5,25) *p*=0,5676	7,62* (7,83; 7,27) *p*=0,0127	7,00 (8,00; 6,00) p=0,2701	6,55 (8,06; 5,78) *p*=0,1073
Група 2	7,00 (8,00; 6,00) *p*=0,0827	7,01* (7,06; 6,36) *p*=0,0012	6,50 (7,00; 6,00) p=0,5006	7,34 (7,78; 6,95) *p*=0,3017
Група 3	9,00* (11,00; 9,00) *p*=0,0086	5,80* (6,26; 4,61) *p*=0,0009	10,00* (11,50; 8,50) *p*=0,0087	5,58* (6,80; 5,16) *p*=0,0148
Група 4	8,00* (8,75; 7,25) *p*=0,0204	5,11* (5,36; 4,93) *p*=0,0009	10,00* (11,00; 10,00) *p*=0,0074	5,40* (5,92; 5,32) *p*=0,0045

Примітка: * – відмінність від групи контролю достовірна із ймовірністю похибки p≤0,05.

(**табл. 3**), проте у віці 18 місяців, порівняно з тваринами групи контрою, медіанні значення достовірно не відрізняються і є найбільшими серед усіх тварин-макросомів. У тварин цієї групи як у віці 12 місяців, так і у віці 18 місяців також відбувається вкорочення відростків одонтобластів, тобто вони візуалізуються

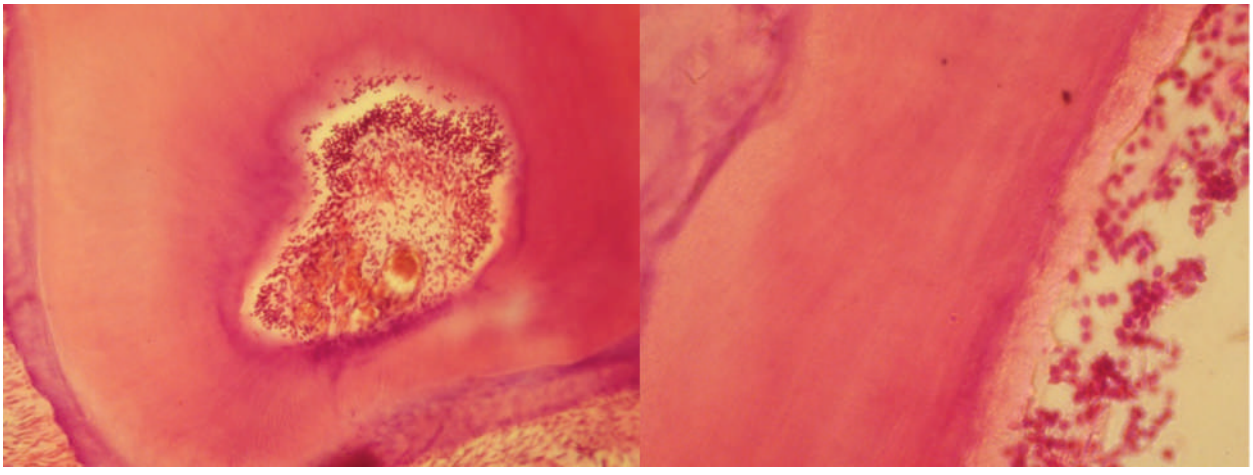

Рис 2a. Пульпа моляра нижньої щелепи вісімнадцятимісячного щура групи 1. Спостерігаються явища серозного пульпіту з геморагіями та макрофагально-лімфоцитарним інфільтратом.
Заб. гематоксиліном та еозином; х 100

Рис 2b. Пульпа моляра нижньої щелепи вісімнадцятимісячного щура групи 3. Спостерігається атрофія та склероз пульпи, явища хронічного пульпіту з круглоядерним (макрофагально-лімфоцитарним) інфільтратом.
Заб. гематоксиліном та еозином; х 400

лише в проксимальній частині (навколопульпарний дентин). Суттєве зниження показників оптичної густини цитоплазми відростків одонтобластів при забарвленні за Ейнарсоном (**табл. 2**) у тварин цієї групи у проміжок часу між 12-ма та 18-ма місяцями може свідчити про вичерпаність компенсаторних реакцій.

У пульпі дванадцятимісячних тварин групи 3 тіла одонтобластів маленького розміру (**табл. 2**), не густо розташовані. В коронковій пульпі одонтобластичний шар однорядний та переривчастий в кореневій пульпі він практично відсутній, тобто має місце значна атрофізація одонтобластів**.** У віці 18 місяців в пульпі жувальних зубів спостерігається гіпопластичний стан пульпи, зустрічаються склеротичні прояви – ряди колагенізованих тяжів (**рис. 3a**). Практично у кожної тварини цієї групи у віці 18 місяців спостерігаються явища хронічного пульпіту: круглоядерний (макрофаги, лімфоцити) інфільтрат, атрофія та склероз (**рис. 2b**). У підтвердження атрофізації пульпи, при фарбуванні за Ейнарсоном, візуалізується велика кількість непрофарбованих дентинних канальців, тобто відростки одонтобластів у них відсутні.

У дванадцятимісячних і вісімнадцятимісячних тварин-макросомів групи 4 в периферійній зоні пульпи ядра одонтобластів округлої форми, гіпотрофічні, малого розміру, темного кольору (**рис. 3b**), медіанні значення розміру тіл одонтобластів достовірно менші за такі у контрольних тварин (**табл. 3**)**.** Спостерігаються значні ділянки, де одонтобласти відсутні. Центральна частина пульпи багатоклітинна з домінуванням фіброцитів, спостерігається суттєве склерозування пульпи (**рис. 1b**). Дистальні кінці відростків одонтобластів не доходять до периферії дентину, в той час як проксимальні, ті, що ближче до пульпи зуба, інтенсивно профарбовані. У вісімнадцятимісячних тварин на кореневому рівні дентинні канальці і відростки одонтобластів візуалізуються тільки місцями, у периферійній частині кореня їх зовсім немає. У декількох тварин кореневі канали в коренях зубів не візуалізуються зовсім**.**

Таким чином, у щурів груп 3 та 4 по периметру пульпової камери спостерігається більш виражений процес зменшення кількості одонтобластів, візуалізуються великі ділянки, де одонтобласти повністю відсутні, та наявні явища вираженого склерозу пульпи.

За проміжок часу між 12 та 18 місяцями рівень вмісту РНК (**табл. 2**) знизився на 18%, 24%, 35% та 46%, у першій, другій, третій, та четвертій групі відповідно, що може свідчити про значну атрофізацію пульпи та вичерпаність компенсаторних можливостей.

Стан твердих тканин зубів інтегрально можна оцінити за кількістю каріозних уражень. Як демонструє **таблиця 3**, медіанне значення кількості каріозних уражень у дванадцятимісячних тварин групи 1 було рівним такому у контрольних тварин, проте у віці 18 місяців трохи збільшилось. У більшості тварин деструкція найглибших частин фісур не спостерігається. У досліджуваних вікових періодах, порівняно з контролем, у тварин групи 2 спостерігаються співставні значення інтенсивності карієсу. У дванадцятимісячних і вісімнадцятимісячних щурів груп 3 (**рис. 4**) та 4 каріозних уражень практично у півтора рази більше, ніж у контролі.

Можливий зв'язок між індексом маси тіла тварини при народженні та кількістю в неї зубів із карієсом у віці 12 та 18 місяців виявлявся шляхом розрахування коефіцієнтів кореляції Пірсона. Результати наведені в **таблиці 4**.

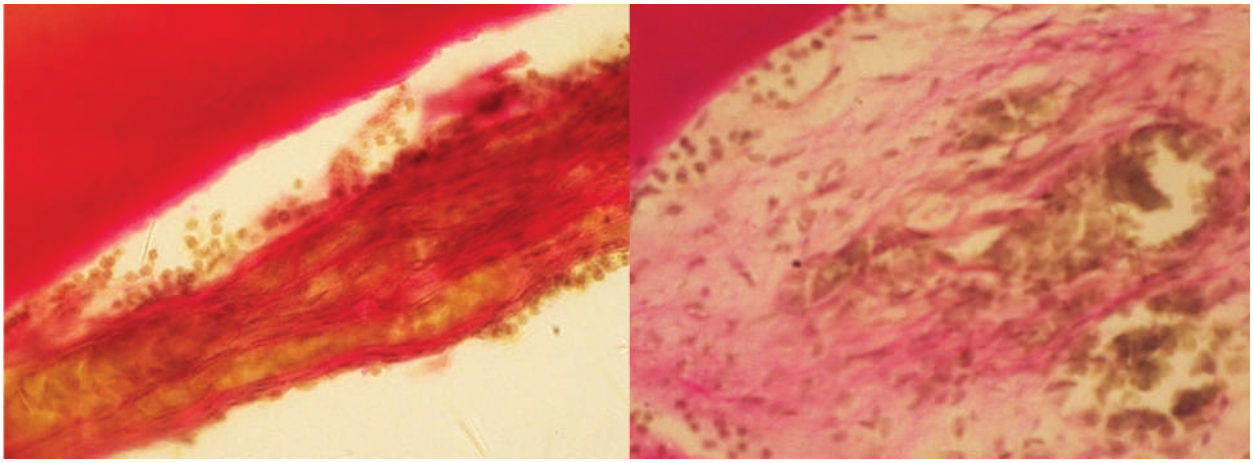

Рис. 3a. Пульпа моляра нижньої щелепи вісімнадцятимісячного щура групи 3. Спостерігається склеротичні явища – шари колагенізованих тяжів, які заміщують загиблу пульпу. Заб. пікрофуксином за ван Гізоном; х 400

Рис. 3b. Пульпа моляра нижньої щелепи вісімнадцятимісячного щура групи 4. Спостерігається склероз у вигляді шарів колагену, які заміщують загиблу пульпу. Заб. пікрофуксином за ван Гізоном; х 400

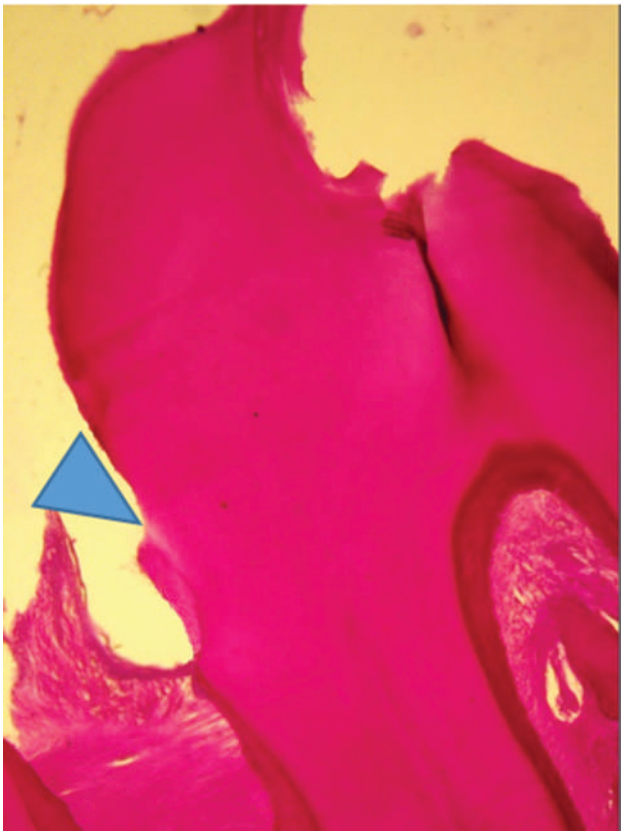

Рис. 4. Тверді тканини моляра нижньої щелепи та пародонт нижньої щелепи у межах молярів вісімнадцятимісячного щура групи 3. Спостерігається каріозне ураження твердих тканин зуба, щільне прикріплення епітеліального шару нижче емалево-цементної межі з утворенням рецесії (Δ). PAS-реакція; х 50

Через невелику кількість особин у окремих групах, (зокрема в групі 4), надійні (вірогідні) дані виявлені тільки в двох групах. Для вісімнадцятимісячних щурів контрольної групи достовірно спостерігається сильна кореляція ($|r|>0.75$) та групи 3 достовірно спостерігається помірна ($0.25<|r|\leq 0.75$) позитивна кореляція. При збільшенні статистики (для рядків «макросоми-при-народженні разом» та «всі групи разом») виявляються надійні кореляційні зв'язки: для дванадцятимісячних і вісімнадцятимісячних щурів має місце помірна ($0.25<|r|\leq 0.75$) позитивна кореляція, тобто чим більша ступінь ожиріння новонародженої тварини, тим більше в неї виявлено зубів уражених каріозним процесом.

Крім карієсу спостерігались порушення зубів некаріозного походження. У всіх тварин, які вивчались в даному дослідженні у віці 12 та 18 місяців, на оклюзійних поверхнях молярів шар емалі або дуже тонкий або відсутній зовсім.

У тварин групи 1 у віці 18 місяців спостерігалась стертість оклюзійних поверхонь та бугрів жувальних зубів. Зовнішній шар емалі тонкий. Значне стирання оклюзійних поверхонь жувальних зубів, яке було вираженим також і у тварин груп 3 та 4, супроводжувалось відкриттям пульпової камери та явищами пульпіту. Досить часто спостерігались тріщини емалі. «Лідера» по патологічному стиранню у рамках цього дослідження нам дослідити не вдалось, натомість інші патологічні процеси некаріозного походження, зокрема руйнування твердих тканин зубів біля емалево-цементної межі, яке не забарвлювалось метиленовим синім, фіксувались переважно в групах 3 та 4.

Стан тканин пародонта жувальних зубів. Стан слизової оболонки ясен дванадцятимісячних щурів групи контролю добрий, кровопостачання його задовільне. В міжзубних проміжках більшості тварин спостерігається щільне прикріплення епітеліального шару на рівні емалево-цементної межі (**рис. 5а**) кишені відсутні, зубо-ясеневе з'єднання непорушене. Проте у деяких вісімнадцятимісячних тварин спостерігаються міжзубні сосочки з порушеним епітелієм слизової та підвищеним вмістом колагену.

У більшості дванадцятимісячних і вісімнадцятимісячних тварин-макросомів групи 1 спостерігається ерозування слизової оболонки, місцями з відсутністю епітеліального шару, епітеліальний

Таблиця 4 – Коефіцієнти кореляції Пірсона між значеннями індексів маси тіла при народженні та кількістю уражених карієсом зубів у тварин віком 12 та 18 місяців

Група дослідження	Тварини віком 360 діб			Тварини віком 540 діб		
	Кількість тварин, *n*	Кореляція Пірсона, *r*	Ймовірність похибки, *p*	Кількість тварин, n	Кореляція Пірсона, r	Ймовірність похибки, *p*
Контроль	5	0.589	0.296	5	0.935*	0.020*
Група 1	6	0.791	0.061	7	0.303	0.509
Група 2	5	0.708	0.181	6	0.663	0.151
Група 3	5	0.404	0.500	6	0.836*	0.038*
Група 4	6	-0.245	0.641	5	-0.441	0.457
Макросоми разом	22	0.711*	0.000*	24	0.737*	0.000*
Всі групи разом	27	0.716*	0.000*	29	0.705*	0.000*

Примітка: * – ймовірність похибки $p<0,05$.

шар слизової оболонки прикріплений нижче емалево-цементної межі з формуванням кишень та ознаками хронічного запалення ясен (**рис. 5b, 6 b**).

Хоча практично у всіх тварин-макросомів груп 3 та 4 епітелій слизової оболонки дуже тонкий (**рис. 6a**) та прикріплений нижче емалево-цементної межі (**рис. 4**), проте порушення зубо-ясеневого прикріплення (кишень) не спостерігалось, навіть у віці 18 місяців. Тобто у тварин зафіксована лише рецесія ясенного краю. Проте, спостерігаються зміни дистрофічного характеру: атрофія епітелію слизової оболонки міжзубних сосочків, склеротичні процеси в судинах та редукція судин мікроциркуляторного русла слизової оболонки. Мала кількість капілярів, що спостерігається в слизовій оболонці ясен тварин груп 3 та 4, є передумовою для постійного обновлення ендотелію, а це означає його спровокованість.

Превалювання в цих групах тварин некаріозних уражень твердих тканин зубів (руйнування твердих тканин некаріозного походження на емалево-цементній межі) підтверджує наші думки про перевалжання дистрофічних змін над запальними в ротовій порожнині цих експериментальних тварин.

У переважної більшості дванадцятимісячних і вісімнадцятимісячних тварин контрольної групи періодонтальна зв'язка міцно з'єднана з цементом кореня зуба, волокна періодонту, які досить густо розташовані, добре візуалізуються (**рис. 7a)**. У тварин похилого віку (18 місяців) спостерігаються зуби з частково зруйнованою періодонтальною зв'язкою. Практично у всіх тварин як групи контролю, так і макросомів спостерігаються явища компенсаторного гіперцементозу.

У тварин групи 1 спостерігається «розрідження» волокон періодонту (**рис. 7b**) та в апікальній третині коренів молярів має місце гіперпродукція вторинного цементу.

Практично в усіх тварин групи 2 у дванадцятимісячному віці спостерігається потоншена, розріджена періодонтальна зв'язка, неміцна її фіксація до цементу кореня та явища гіперцементозу – відкладення вторинного цементу.

Рис. 5a. Пародонт нижньої щелепи у межах молярів дванадцятимісячного щура групи контролю. Спостерігається щільне прикріплення епітеліального шару на рівні емалево-цементної межі (Δ).
Заб. гематоксиліном та еозином; х 400

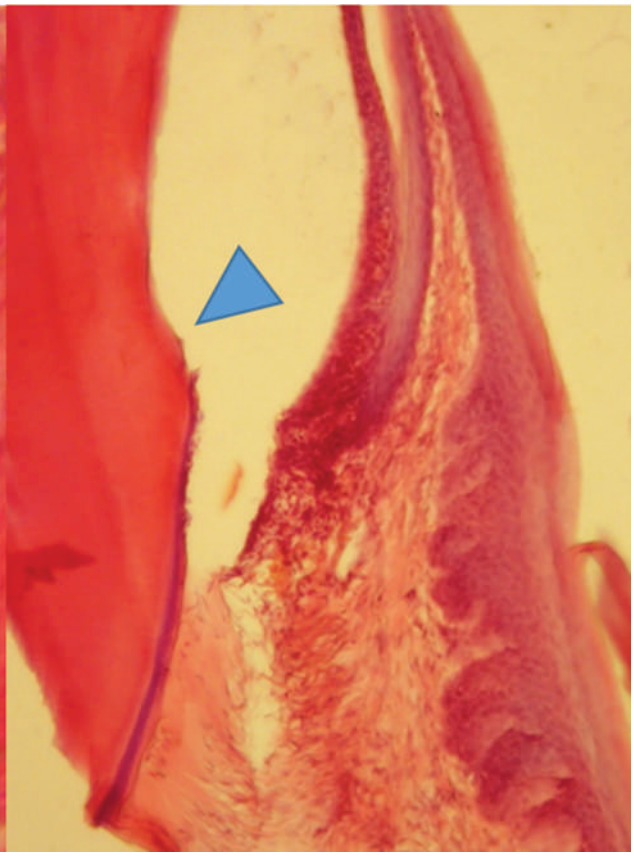

Рис. 5b. Пародонт нижньої щелепи у межах молярів дванадцятимісячного щура групи 1. Спостерігається ерозування слизової оболонки, місцями з відсутністю епітеліального шару, прикріплення епітеліального шару нижче емалево-цементної межі (Δ) з формуванням кишені частково виповненої грануляційною тканиною.
Заб. гематоксиліном та еозином; х 100

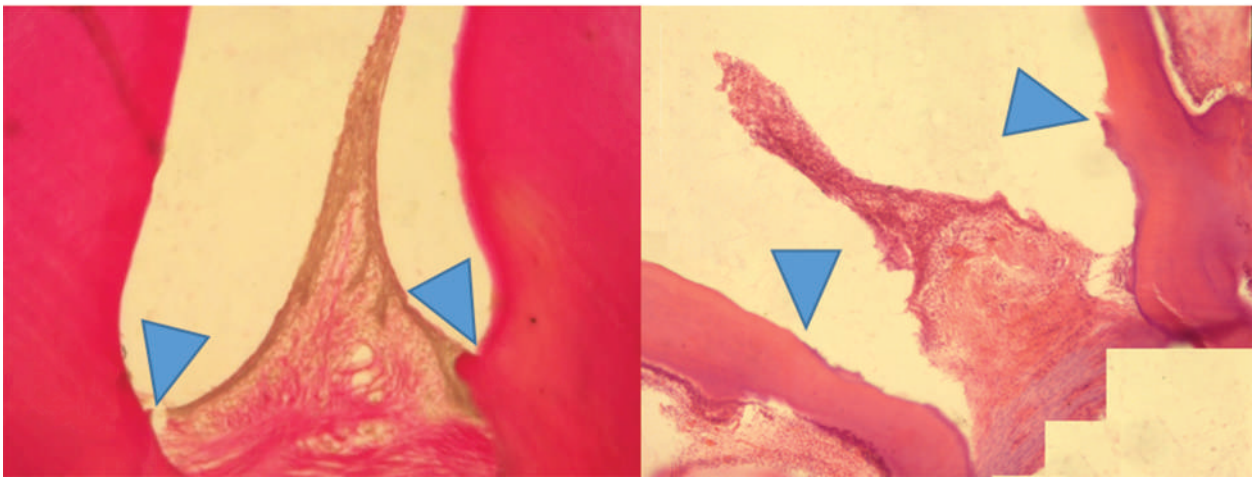

Рис. 6a. Пародонт нижньої щелепи у межах молярів дванадцятимісячного щура групи 3. Спостерігається тонкий епітелій. Прикріплення епітеліального шару на рівні емалево-цементної межі (Δ).
Заб. пікрофуксином за ван Гізоном; х 100

Рис. 6b. Пародонт нижньої щелепи у межах молярів дванадцятимісячного щура групи 1. Спостерігається ерозування слизової оболонки з відсутністю епітеліального шару, ознаки хронічного запалення. Прикріплення епітеліального шару нижче емалево-цементної межі (Δ).
Заб. гематоксиліном та еозином; х 100. Підбірка мікрофотографій, що взаємно перекриваються. Мозаїка об'єднана в оглядову мікрофотографію за допомогою плагіна Stitching open-source програми Fiji [18]

Періодонтальна зв'язка у дванадцятимісячних (**рис. 8a**) та у вісімнадцятимісячних тварин групи 3 та 4 потовщена. В нижній третині коренів цемент нерівний спостерігаються виражені, більше ніж у тварин інших груп, явища компенсаторного гіперцементозу (**рис. 8a, 8b**). Зубо-ясеневе прикріплення неушкоджене.

Кістковий мозок тварин групи контролю об'ємний**,** інтерстиційна речовина щільна, кісткові трабекули помірної товщини, остеоцити рівномірно розташовані. З метою визначення органічної складової кісткової тканини проведено оцінювання кількості глікопротеїдів у кістковій тканині альвеолярних відростків щелеп за допомогою PAS-реакції (**табл. 2**).

У дванадцятимісячних тварин групи 1 альвеолярна кістка добре васкуляризована (**рис. 9a**), спостерігається велика кількість остеобластів, що корелює із високою довжиною тварин при народженні**,** проте у деяких тварин цієї групи кісткові балки альвеолярного відростку тонкі, з великою кількістю лакун. Оптична густина кісткової тканини у тварин віком 12 та 18 місяців при постановці PAS-реакції, достовірно менша за таку у тварин контрольної групи, проте більша серед усіх тварин, які народились макросомами (**табл. 2**). У вісімнадцятимісячних тварин цієї групи кісткові балки різного ступеня

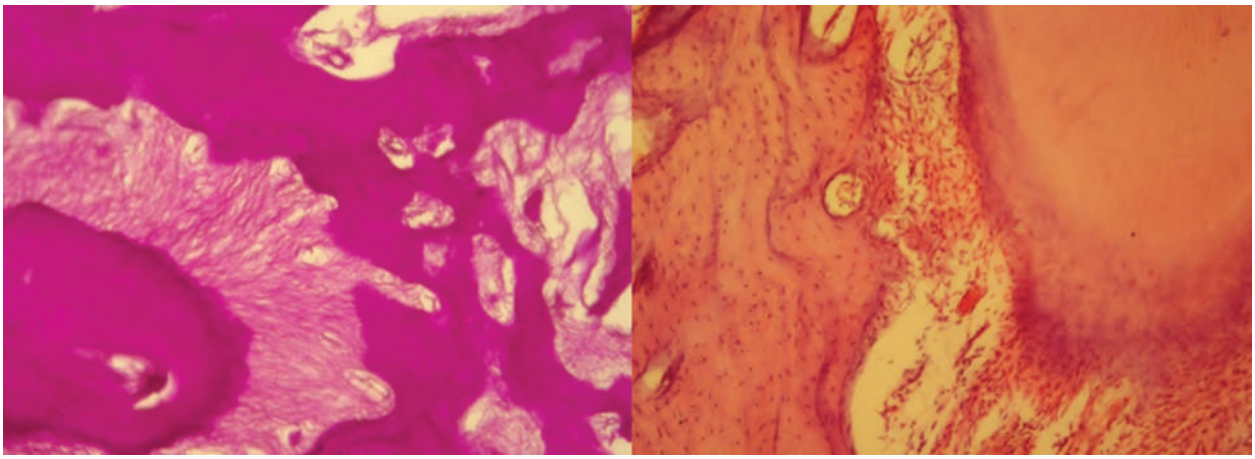

Рис. 7a. Пародонт нижньої щелепи у межах молярів вісімнадцятимісячного щура групи контролю. Спостерігається періодонтальна зв'язка, яка щільно прилягає до цементу кореня зуба, волокна періодонту густо розташовані.
PAS-реакція; х 100

Рис. 7b. Пародонт нижньої щелепи у межах молярів вісімнадцятимісячного щура групи 1. Спостерігається «розрідження» волокон періодонту.
Заб. гематоксиліном та еозином; х 100

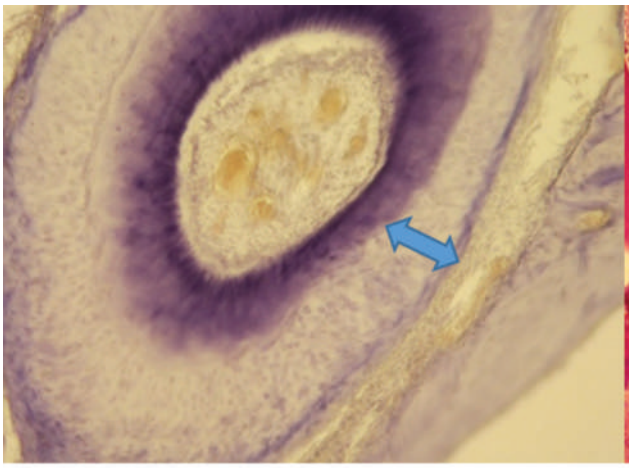

Рис. 8a. Пульпа моляра нижньої щелепи та пародонт нижньої щелепи у межах молярів дванадцятимісячного щура групи 3. Спостерігається компенсаторний гіперцементоз (↕).
Заб. за Ейнарсоном; х 100

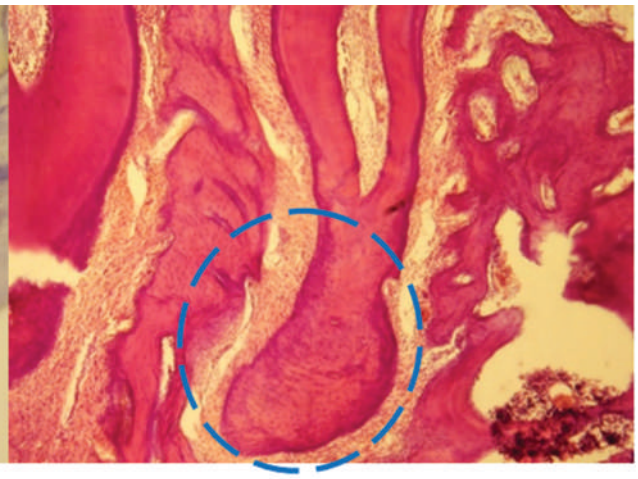

Рис. 8b. Фрагмент альвеолярного відростку нижньої щелепи вісімнадцятимісячного щура групи 4. Спостерігається розширена періодонтальна щілина, компенсаторний гіперцементоз (О).
Заб. гематоксиліном та еозином; х 50

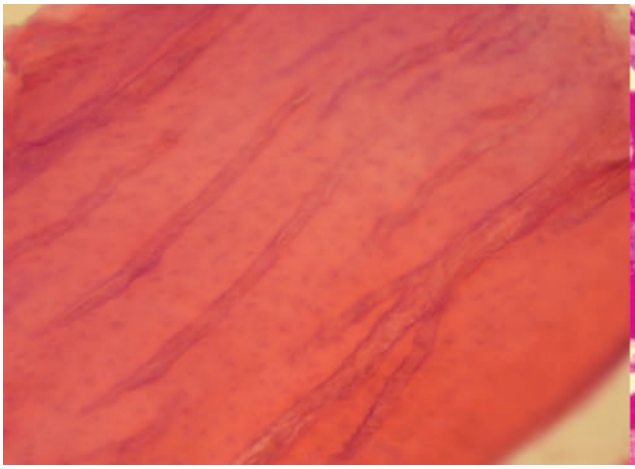

Рис. 9a. Альвеолярна кістка нижньої щелепи у межах молярів дванадцятимісячного щура групи 1. Спостерігається розвинена васкулярізація.
Заб. гематоксиліном та еозином; х 400

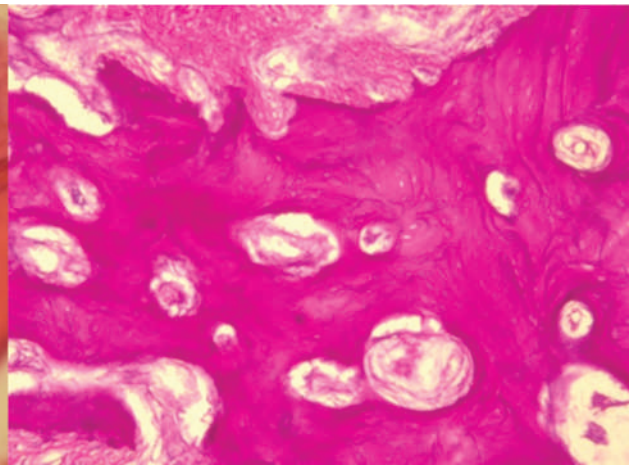

Рис. 9b. Альвеолярна кістка нижньої щелепи у межах молярів вісімнадцятимісячного щура групи 1. Спостерігається нерівномірність профарбовування кісткової тканини. PAS-реакція; х 100

щільності, є ділянки світлі, є темні (**рис. 9b**). Стан кісткової тканини альвеолярного відростка тримісячних тварин групи 2 схожий на такий у групі 1. Якщо у віці 12 місяців вміст органіки в кістковій тканині при постановці PAS-реакції виявився аналогічним контролю (**табл. 2**), то при старінні цей показник знижується, у зв'язку з появою фокальних ділянок зниження фуксинофілії, що ймовірно є основою остеопоротичних змін.

У дванадцятимісячних і вісімнадцятимісячних щурів групи 3 кісткові балки немасивні, спостерігається мала кількість остеобластів, знижена васкуляризація. У тварин цієї групи значення оптичної густини кісткової тканини (PAS-реакція) є достовірно нижчими за контрольні (**табл. 2**), Як і у тварин групи 3, у тварин групи 4, макросомія яких моделювалась за допомогою висококалорійної дієти та гіпокінетичних умов утримання вагітних самиць, спостерігалась мала кількість судин та низька оптична густина кісткової тканини (**табл. 2**). Мала насиченість кісткової тканини щелеп при постановці PAS-реакції свідчить про знижену міцність кістки.

Обговорення отриманих результатів. Достовірні відмінності, які спостерігаються між масоростовими показниками тварин-макросомів та тваринами групи контролю у віці 12 місяців, свідчать, що у тварин з'являється тенденція до ожиріння, що корелює із схильністю до ожиріння осіб, які народились макросомами [19]. Проте середня маса тіла щурів групи 4 (у моделюванні макросомії яких використовувалась гіпокінезія вагітних самиць), як у віці 3-6 місяців [20] так і у віці 12 та 18 місяців, є

найменшою серед усіх тварин, які народились макросомами.

Виходячи з результатів проведеного експериментального дослідження, виявилось, що тварини, які народились макросомами, у дорослому віці і при старінні мають більш виражені порушення тканин зубів та тканин пародонта, ніж тварини групи контролю аналогічного віку. У дорослих нащадків та нащадків похилого віку, які народились макросомами із ознаками внутрішньоутробного ожиріння, превалюють порушення твердих тканин та пульпи зубів. Натомість деструкція тканин пародонта більш виражена у тварин макросомів-при-народженні, внутрішньоутробний період яких протікав із відносною недостатністю маси тіла чи характеризувався адекватно збільшеними соматометричними показниками маси тіла і довжини тіла.

Порівнюючи результати профарбовування галоціаніном відростків одонтобластів у всіх тварин віком 3 та 6 місяців [20] та у тварин віком 12-18 місяців виявилось, що у останніх існує велика різниця (збільшена з віком) в інтенсивності профарбовування саме внутрішніх шарів дентину (навколопульпарний дентин), порівняно із зовнішніми шарами. Це може пояснюватись атрофізацією відростків одонтобластів і компенсаторним збільшенням функціонального навантаження на ті частини, які залишились.

У контрольних тварин у віці 18 місяців, порівняно з віком 12 місяців, спостерігається незначне збільшення вмісту РНК в відростках, яке має компенсаторний характер, що поєднується зі зменшенням кількості одонтобластів в пульпі, тобто має місце вікова атрофізація пульпи в порівнянні з тваринами групи контролю віком 3 та 6 місяців [20]. А зниження кількості РНК у відростках одонтобластів, яке зафіксоване у тварин макросомів-принародженні у віці 18 місяців, на нашу думку, свідчить про зниження компенсаторних можливостей одонтобластів. І якщо у віці 3 та 6 місяців атрофізація пульпи тварин (зокрема групи 1) проявлялась у компенсаторному збільшені РНК у збережених відростках (порівняно з контрольними тваринами), що ми розцінювали як один із маркерів швидкого старіння клітин [20], то у віці 12-18 картина протилежна, що може свідчити про те, що компенсаторні реакції у цьому віці вже вичерпані. У них позитивний максимум спостерігався у більш ранньому віці, і пульпа швидко атрофізувалась. У дванадцятимісячних і вісімнадцятимісячних тварин групи 4 атрофізація одонтобластів сильно виражена, розмір тіл одонтобластів достовірно менший за такий у контрольних тварин, і навіть, менший ніж у тварин інших основних груп (**табл. 2**), подібне (в порівнянні з іншими групами) спостерігалось і для тварин цієї групи у віці 3 та 6 місяців [20].

Обговорюючи дані про те, що у дванадцятимісячних і вісімнадцятимісячних щурів груп 3 та 4 каріозних уражень практично у півтора рази більше, ніж в контролі, слід зазначити, що подвійне перевищення контрольних значень спостерігалось і у тримісячних та шестимісячних щурів цих груп [20]. Через апоптоз у пульпі «губляться» одонтобласти та їх відростки не доходять до емалево-дентинної межі, живлення цих ділянок дентину ускладняються і компенсаторні можливості вичерпуються. Це може бути одним із пояснень того, що у більш старших щурів були виявлені більш глибокі каріозні порожнини або фіксувався навіть ускладнений карієс. Порівнюючи результати інтенсивності карієсу, одержані в даній роботі, доповнені кореляційним аналізом, з результатами в 3 місячних та шестимісячних тварин, опублікованими раніше [20], можна стверджувати, що чим більший індекс маси тіла має тварина при народженні, тим вища схильність до виникнення каріозних уражень.

Хоча практично у всіх тварин-макросомів груп 3 та 4 епітелій слизової оболонки дуже тонкий, атрофічний та прикріплений нижче емалево-цементної межі (рецесія ясен), проте порушення зубо-ясеневого прикріплення (кишень) у тварин цих груп не спостерігалось у віці 3, 6 [20] та 12, 18 місяців. Проте в слизовій оболонці таких тварин спостерігаються зменшена кількість капілярів та склеротичні процеси в судинах.

У тварин груп 1 та 2 зафіксована протилежна морфологічна картина тканин пародонта. Незважаючи на те, що ми не ставили за мету моделювати захворювання тканин пародонта, та з літературних джерел відомо, що у експериментальних тварин через цілу низку причин складно змоделювати пародонтит [21], На власному матеріалі у тварин 1 и 2 груп спостерігались порушення зубо-альвеолярного прикріплення, порушення структури циркулярної зв'язки та утворення кишень.

Процеси відкладення вторинного цементу в нижній третині кореня, так званого пасивного прорізування [22], як реакція на стирання оклюзійних поверхонь зубів, хоч і були наявні у всіх тварин, залучених до цього експерименту, проте більш виражені були у групах 3 та 4. Відомо, що патологічна стертість є однією із причин формуванням нефізіологічої оклюзії щелеп [23].

Оцінюючи результати визначення оптичної густини кісткової тканини при постановці PAS-реакції, можна припустити, що зниження концентрації органічних речовин з віком може бути обумовлено зниженням концентрації тіреотропних гормонів, які взагалі активують синтез білку. Але у разі підвищеної функції щитоподібної залози, яка має місце у довгих із відносно зменшеною масою тіла

новонароджених та у гармонійно розвинених новонароджених макросомів при народженні [24], можна припустити епігенетично сформовану підвищену функцію щитоподібної залози у тварин групи 1 та 2 навіть у віці 12 та 18 місяців в умовах нашого експерименту. В зв'язку з цим синтез білку в тканинах у тварин на достатньому рівні може зберігатися довше.

Із літературних джерел відомо, що моделювання остеопорозу на щурах є складним заданням [25], та при плануванні експерименту ми такої задачі перед собою не ставили, але в умовах нашого експерименту виявилось, що наявність фокальних ділянок зниження фуксинофілії, що на нашу думку є проявами остеопорозу, була змодельована материнськими умовами та похилим віком тварин.

Якщо у віці 3 та 6 місяців у тварин груп 3 та 4 спостерігались тонкі кісткові трабекули [20], то у більш старшому (12 місяців) та похилому (18 місяців) віці у тварин цих груп, навпаки, відмічається потовщення кісткових трабекул, знижена їх васкулярізація. Порівнюючи ці відомості з результатами визначення оптичної щільності кісткової тканини при постановці PAS-реакції, та приймаючи до уваги наявність повністю облітерованих кореневих каналів, ми прийшли до висновку що у тварин цих груп в похилому віці остеосклеротичні процеси більш виражені, ніж у тварин групи контролю та тварин груп 1 та 2.

Натомість у тварин груп 1 та 2 на фоні гарного кровопостачання при постановці PAS-реакції спостерігалось нерівномірне профарбовування кісткової тканини альвеолярного відростка щелеп на фоні порушення зубо-ясеневого прикріплення з формуванням кишень. За даними науковців, характер порушення процесів мікроциркуляції в пародонті корелює із шляхом можливої деструкції тканин пародонта, а саме: превалюванням запального (пародонтит) чи дистрофічного процесів (пародонтоз) [26].

Останніми роками серед стоматологічної спільноти кріпне думка про те, що не тільки біоплівка на поверхні зубів і ясен є причиною розвитку порушень тканин пародонта. Науковці підтверджують провідну роль у формуванні захворювань тканин пародонта та твердих тканин зубів імунних та метаболічних порушень [27]. Виявлені в цьому дослідженні морфологічні порушення в тканинах пародонту доповнюють ці дані.

Отже, формування морфофункціонального стану органів ротової порожнини в дорослому та похилому віці суттєво залежить від «метаболічної пам'яті», або, якщо казати інакше, від змін у особини, коли навіть незначні внутрішньоутробні впливи формують схильність до певних хвороб у подальшому житті.

До пояснення особливостей морфофункціонального стану органів і тканин ротової порожнини у макросомів різного соматотипу можна також залучити відомі дані про те, що внутрішньоутробне формування особин перебуває під впливом оверекспресії ще двох основних гормонів – кортизолу та соматотропного гормону [28]. Перший з них відповідає за накопичення жирової тканини, а другий – за довжину тіла. Тобто, у тварин, які народились із відносною недостатністю маси тіла і великою довжиною тіла (група 1), чи тварин, народжених із гармонійними соматометричними параметрами (група 2), очевидно, внутрішньоутробно превалював вплив соматотропного гормону, у них виявлена схильність до запальних процесів в пародонті. Натомість у тварин, які народились із ознаками дефіциту ростових процесів і надлишку жирової тканини (групи 3 та 4), внутрішньоутробний період, вочевидь, проходив із переважанням впливу кортизолу, у них виявлена схильність до так званого метаболічного запалення. У таких тварин через швидку атрофію пульпи визначається вища інтенсивність карієсу, а в захворюваннях тканин пародонта фіксується превалювання дистрофічного компоненту над запальним.

Висновки

1. Морфологічне дослідження, проведене на дванадцятимісячних і вісімнадцятимісячних щурах, виявило, що стан тканин зубів та тканин пародонта у щурів, які народились макросомами, суттєво відрізняється від такого у контрольних тварин.
2. У тварин груп 3 та 4 (які народились з ознаками внутрішньоутробного ожиріння) васкуляризація пульпи гірша ніж в групах 1 та 2 (які народились із відносною недостатністю маси тіла та гармонійно розвиненими). У тварин груп 3 та 4, у середньому, було виявлено менший розмір тіл одонтобластів і більшу ступінь атрофії відростків одонтобластів, порівняно із щурами груп 1, 2 та групи контролю, що пояснює більшу кількість карієзних порожнин, ніж у щурів груп 1 та 2 та групи контролю.
3. У щурів груп 1 та 2 в пародонті спостерігались явища дисторфічно-запального процесу, який супроводжувався порушенням структури циркулярної зв'язки та виникненням кишень, в кістковій тканині альвеолярних відростків фіксувались явища фокального остеопорозу. В пародонті тварин груп 3 та 4 спостерігались порушення з превалюванням дистрофічного компоненту.

Перспективи подальших досліджень вбачаємо у вивченні в експерименті віддаленого впливу макросомії плоду на морфофункціональний стан привушних слинних залоз тварин зрілого та похилого віку.

References

1. Hoopman M, Norbert HA, Wallwiener WD, Kagan KO: Performance of 36 different weight estimation formulae in fetuses with macrosomia. *Fetal Diagn Ther.* 2010; 27: 204-13. PMID: 20523027. https://doi.org/10.1159/000299475
2. Hermann GM, Dallas LM, Haskell SE, Roghair RD. Neonatal macrosomia is an independent risk factor for adult metabolic syndrome. *Neonatology*. 2010; 98: 238-44. PMID: 20389129. PMCID: PMC2945261. https://doi.org/10.1159/000285629
3. Gu S, An X, Fang L, Zhang X, Zhang C, Wang J, et al. Risk factors and long-term health consequences of macrosomia: A prospective study in Jiangsu Province, China. *Journal of Biomedical Research*. 2012 July; 26(4): 235-40. PMID: 23554754. PMCID: PMC3596738. https://doi.org/10.7555/JBR.26.20120037
4. Garmash O. Dependence of Deciduous Tooth Eruption Terms and Tooth Growth Rate on the Weight-Height Index at Birth in Macrosomic Children over the First Year of Life. *Acta Medica (Hradec Králové).* 2019; 62(2): 62-8. PMID: 31184300. https://doi.org/10.14712/18059694.2019.48
5. Yokomichi H, Tanaka T, Suzuki K, Akiyama Okinawa Child Health Study Group, Yamagata Z. Macrosomic Neonates Carry Increased Risk of Dental Caries in Early Childhood: Findings from a Cohort Study, the Okinawa Child Health Study, Japan. *PLoS ONE.* 2015; 10(7): e0133872. PMID: 26207737. PMCID: PMC4514765. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133872
6. Julihn A, Molund U, Drevsäter E, Modéer T. High birth weight is a risk factor of dental caries increment during adolescence in Sweden. *Dentistry Journal*. 2014; 2(4): 118-33. https://doi.org/10.3390/dj2040118
7. Opal S, Garg S, Jain J, Walia I. Genetic factors affecting dental caries risk. *Aust Dent J.* 2015 Mar; 60(1): 2-11. PMID: 25721273. https://doi.org/10.1111/adj.12262
8. Cheng Y-C, Huang H-K, Wu C-H, Chen C-C, Yeh J-I. Correlation between dental caries and diet, oral hygiene habits, and other indicators among elementary school students in Xiulin Township, Hualien County, Taiwan. *Tzu Chi Medical Journal*. 2014 Dec; 26(4): 175-81. https://doi.org/10.1016/j.tcmj.2014.08.003
9. Fera MO, Fera OV, Kostenko SB, Kryvanych VM, Diachuk KH, Melkumian TS, et al. Osoblyvosti vynyknennya parodontytu u meshkantsiv mista Uzhgorod vikom vid 18 do 24 rokiv zalezhno vid faktoriv ryzyku [Reasons of parodontitus development of the citizens of Uzhorod at the age from 18 to 24 depending on risk factors]. *Naukovyy visnyk Uzhgorodskogo universytetu, seriya «Medytsyna».* 2017; 2 (56): 119-23. [Ukrainian]
10. Pylypiuk OY. *Obhruntuvannia kompleksnoi profilaktyky i likuvannia kariiesu zubiv u ditei z yuvenilnim revmatoidnym artrytom*. Abstr. PhDr. (Med.). Uzhhorod: Derzh. VNZ "Uzhhorod. nats. un-t"; 2019. 20 s. [Ukrainian]
11. Trubka IA, Savichuk NO. Sposib vidtvorennya kariyesu na eksperymentalniy modeli. [Caries reproduction method in experimental models]. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitnykiv NMAPO im PL Shupyka*. 2015; 24(4): 63-9. [Ukrainian]
12. Garmash O, Gubina-Vakulik G, Vondrášek D. Three dimensional image analysis of minor salivary glands in 180-day rats born with macrosomia *Med J (Krag).* 2018; 52(1): 7-14. https://doi.org/10.5937/mckg52-16885
13. Sarkisian YeG. Forma i mikroskopicheskoye stroyeniye korennykh zubov krolika i krysy [Shape and microscopic structure of molars in rabbits and rats]. *VISNYK VDNZU «Ukrainska medychna stomatolohichna akademiia».* 2015; 2(50): 198-202. [Russian]
14. Pearse, AGE. Histochemistry: *Theoretical and Applied. Fourth edition*. Churchill Livingstone, Edinburgh; 1985. 624 p.
15. Merkulov GA. *Kurs patogistologicheskoj tekhniki* [Course of patologogistologicheskoy techniques]. M; 1969. 425 s. [Russian]
16. Sarkisov DS, Perov Yu L. *Mikroskopicheskaya tekhnika: rukovodstvo dlya vrachej i laborantov* [Microscopic Technique (manual for physicians and laboratory technicians)]. M: Medicina; 1996. 427 s. [Russian]
17. Lapach SN, Chubenko AV, Babych PN. *Statystycheskye metody v medyko-byologycheskykh yssledovanyyakh s yspolzovanyem Excel*. K: Moryon; 2001. 480 s. [Russian]
18. Schindelin J, Arganda-Carreras I, Frise E, Kaynig V, Longair M, Pietzsch T, et al. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nat Methods*. 2012 Jun 28; 9(7): 676-82. PMID: 22743772. PMCID: PMC3855844. https://doi.org/10.1038/nmeth.2019
19. Godfrey KM, Inskip HM, Hanson MA. The long term effects of prenatal development on growth and metabolism. Seminars in Reproductive Medicine. 2011; 29(3): 257-265. PMID: 21769765 PMCID: PMC3685133. http://doi.org/10.1055/s-0031-1275518
20. Garmash OV, Gubina-Vakulik GI. Stan pulpy, tverdykh tkanyn zubiv ta tkanyn parodonta u trokh- ta shestymisyachnykh shchuriv, yaki narodylys iz makrosomiyeyu. [The state of the pulp, hard tooth tissues, and periodontal tissues in three- and six-month-old rats born macrosomic]. *Visnyk problem biologiyi ta medytsyny*. 2019; 4(154): 365-72. [Ukrainian]
21. Zhulev EN, Kochubeynik AV, Lapshin RD. Eksperimentalnoye modelirovaniye vospalitelnykh zabolevaniy parodonta. *Fundamentalnyye issledovaniya*. 2015; 1(4): 744-7. [Russian]
22. Gemonov VV, Lavrova EN, Falin LI. *Gistologiya i embriologiya organov polosti rta i zubov: ucheb posobiye.* M: GEOTAR-Media; 2016. 312 s. [Russian].
23. Romanenko RG. *Stress-yndutsyrovannye narushenyya metabolyzma tkaney parodonta y sposoby ykh korrektsyy*. Abstr. PhDr. (Med.). Stavropol, RU; «Stavropolskyy gosudarstvennyy medytsynskyy unyversytet»; 2019 121 s. [Russian].

24. Yakovtsova AF, Sorokina IV, Aleshchenko IE. *Imunnaya sistema ploda cheloveka pri krupnoplodii i ZVRP* [Immune system of the human fetus in large and IUGR fetuses]. Kharkov: BSF "Antiqua"; 2004. 218 s. [Russian].
25. Lelovas PP, Xanthos TT, Thoma SE, Lyritis GP, Dontas IA. The laboratory rat as an animal model for osteoporosis research. *Comp Med*. 2008 Oct; 58(5): 424-30.
26. Sycheva Yu A, Gorbacheva IA, Orekhova LYu, Shabak-Spassky PS, Vladimirova LG. Rol narushenyya regyonalnoy mykrotsyrkulyatsyy y metabolycheskykh narushenyy v patogeneze gypertonycheskoy bolezny y vospalytelnykh zabolevanyy parodonta. [The role of disorders in the regional microcirculation and in metabolism in hypertension and inflammatory periodontal disease pathogenesis]. *Uchenye zapysky SPbGMU im akad YP Pavlova.* 2013; XX(3): 34-7. [Russian]
27. Popovych IY, Rasin MS, Petryshanko TO. Systemnoe vospalenye nyzkoy yntensyvnosty kak prychyna y sledstvye vospalytelno-dystrofycheskykh bolezney parodonta. [Systemic inflammation of low intensity as a cause and consequence of inflammatory distrophic diseases of periodontal tissues]. *Visnyk problem biologiyi i medytsyny.* 2017; 4 (139): 65-9. [Russian]
28. Fowden AL, Szemere J, Hughes P, Gilmour RS, Forhead AJ 1996 The effects of cortisol on the growth rate of the sheep fetus during late gestation. *J Endocrinol*. 151: 97-105. PMID: 8943773. https://doi.org/10.1677/joe.0.1510097

УДК 616.314-092.9-007.61

СОСТОЯНИЕ ПУЛЬПЫ, ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ И ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА У ДВЕНАДЦАТИ- И ВОСЕМНАДЦАТИМЕСЯЧНЫХ КРЫС, РОДИВШИХСЯ МАКРОСОМАМИ

Гармаш О. В., Губина-Вакулик Г. И.

Резюме. Данный фрагмент многоэтапного исследования посвящен изучению в эксперименте отдаленного влияния макросомии плода на морфофункциональное состояние твердых тканей зубов, пульпы и тканей пародонта животных зрелого (12 месяцев) и пожилого (18 месяцев) возраста, учитывая их масс-ростовые параметры при рождении.

Цель исследования изучить в эксперименте отдаленное влияние макросомии плода на морфофункциональное состояние твердых тканей зубов, пульпы и тканей пародонта двенадцатимесячных и восемнадцатимесячного животных, учитывая особенности их внутриутробного соматотипа: макросомия с гармоничным внутриутробным развитием, с акселерацией и относительной внутриутробной недостаточностью массы тела или внутриутробным ожирением.

Исследования были выполнены на популяции крыс Wistar Albino Glaxo. Для моделирования макросомии плода было использовано 4 разные модели. Для морфологического анализа использовались верхние и нижние челюсти. Подсчитывали интенсивность поражения зубов кариозным процессом. Срезы толщиной 5-6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, галоцианин-хромовыми квасцами по Ейнарсону, пикрофуксином по Ван Гизону, была поставлена PAS-реакция.

Исходя из результатов проведенного экспериментального исследования, оказалось, что животные, которые родились макросомами, во взрослом возрасте и при старении имеют более выраженные нарушения тканей зубов и тканей пародонта, чем животные группы контроля аналогичного возраста. У животных групп 3 и 4 (которые родились с признаками внутриутробного ожирения) васкуляризация пульпы хуже, чем в группах 1 и 2 (которые родились с относительной недостаточностью массы тела или гармонично развитыми). У животных групп 3 и 4, в среднем, был обнаружен меньший размер тел одонтобластов и большая степень атрофии отростков одонтобластов по сравнению с крысами группы 1, 2 и группой контроля, что объясняет большее количество кариозных полостей у животных групп 3 и 4, чем у крыс групп 1 и 2 и группы контроля. Чем больше степень ожирения новорожденного животного, тем больше у него обнаружено зубов, пораженных кариозным процессом в возрасте 12 и 18 месяцев. В пародонте у крыс групп 1 и 2 наблюдались воспалительные явления, которые сопровождались нарушением структуры циркулярной связи и возникновением карманов, в костной ткани альвеолярных отростков фиксировались явления фокального остеопороза. В пародонте животных групп 3 и 4 наблюдались нарушения с превалированием дистрофического компонента.

У взрослых потомков и потомков пожилого возраста, родившихся макросомами с признаками внутриутробного ожирения, превалируют нарушения твердых тканей и пульпы зубов. Деструкция тканей пародонта более выражена у животных макросомов-при-рождении, внутриутробный период которых протекал с относительной недостаточностью массы тела или характеризовался адекватно увеличенными соматометрическими показателями массы тела и длины тела.

Ключевые слова: крысы, макросомия плода, кариес, пульпа, пародонт.

UDC 616.314-092.9-007.61

The State of the Pulp, Hard Tooth Tissues, and Periodontal Tissues in Twelve- and Eigtheen-Month-Old Rats Born Macrosomic

Garmash O. V., Gubina-Vakulik G. I.

Abstract. This fragment of a multi-stage research deals with the experiment study of the long-term consequences of fetal macrosomia on the morphofunctional state of hard tooth tissues, pulp and periodontal tissues in animals of mature (12 months) and elderly (18 months) age, taking into account their height-weight indices at birth.

The purpose of the study was to investigate in the experiment the long-term consequences of fetal macrosomia on the morphofunctional state of hard tooth tissues, pulp and periodontal tissues of twelve-month and eighteen-month animals, taking into account the features of their pre-natal somatotype: macrosomia with harmonic (well-balanced) pre-natal development, with acceleration and relative pre-natal insufficiency of body weight or pre-natal obesity.

Material and methods. The Wistar Albino Glaxo population rats were used in the study. The offspring of such rats were removed from the experiment on 360th and 540th day after birth. Macrosomia was modeled using four different macrosomia formation models. Immediately after birth, the rats were weighed and divided into five groups (each of 5-7 individuals) considering the calculated weight-height parameters and the ways of modeling macrosomia. The carious process intensity was calculated, 5-6 μm thick sections were stained with hematoxylin and eosin, Halocyanin-chromium alum according to Einarson, picrofuxin according to Van Gieson, and the PAS-reaction was performed.

Results and discussion. Based on the results of the experimental study, the animals that were born with macrosomia turn out to have more pronounced disorders of the tooth tissues and periodontal tissues in adulthood and with aging than animals in the Control Group of similar age. In Group 3 and 4 animals (which were born with signs of intrauterine obesity), the pulp vascularization is worse than in Group 1 and 2 rats (which were born with relative underweight or harmoniously (well-balanced) developed). In Group 3 and 4 animals, on average, a smaller odontoblasts body size of and to a greater degree of atrophy of an odontoblasts processes were found compared to Group 1 and 2 rats and Control Group rats, which explains the greater number of carious cavities in Group 3 and 4 animals than in Group 1 and 2 rats and in Control Group rats. The greater the degree of obesity of the newborn animal is, the more affected by the carious process are found teeth at the age of 12 and 18 months. In Group 1 and 2 rat periodontal tissues, inflammatory phenomena were observed, which were accompanied by the disruption of the circular ligament structure and the appearance of pockets, and in the bone tissue of the alveolar processes, the phenomena of focal osteoporosis were recorded. In Group 3 and 4 animal periodontal tissues, abnormalities with prevalence of the dystrophic component were observed.

Conclusion. In adult and elderly animals born macrosomic with signs of pre-natal obesity, violations of hard tooth tissues and dental pulp predominate. On the other hand, the destruction of periodontal tissues is more pronounced in macrosomic-at-birth animals whos pre-natal period proceeded with relative insufficiency of body weight or was characterized by adequately increased somatometric indices of body weight and body length.

Keywords: rats, fetal macrosomia, caries, pulp, periodontium.

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.

Стаття надійшла 26.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.122
УДК 616.341:615.24:599.323.4

Гринь В. Г., Костиленко Ю. П., Шепитько К. В., Лавренко Д. А.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПЕЙЕРОВЫХ БЛЯШЕК ТОНКОЙ КИШКИ БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ ПРИЕМА КЛАРИТРОМИЦИНА

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава, Украина

vogrin034@gmail.com

Антибактериальная терапия, и прежде всего использование антибиотиков широкого спектра действия, частично или полностью подавляет не только патогенную, но и нормальную микрофлору, что является причиной различных функциональных расстройств кишечного тракта. Крайне недостаточно и противоречиво изучены вопросы, касающиеся морфофункционального состояния структурированных лимфоэпителиальных образований кишечного тракта, из которых наиболее представительными являются групповые лимфоидные узелки (пейеровы бляшки).

Целью исследования являлось изучение пейеровых бляшек тонкой кишки белых крыс после приема кларитромицина с помощью методов иммуногистохимического анализа. В эксперименте задействовано 30 белых крыс-самцов репродуктивного возраста, массой 200,0±20,0 граммов. Антибиотик широкого спектра действия (кларитромицин, таблетки 500 мг, доза препарата составляла 10 мг/кг) вводился животным перорально с пищей в режиме двухразового их кормления в сутки (утром и вечером), в течение 10 дней. После вивисекции проводилось избирательное иссечение участков брыжеечной части тонкой кишки с пейеровыми бляшками. Иммуногистохимические исследования выполнены в лаборатории «Прайм Тест» при кафедре патологической анатомии ХМАПО (г. Харьков). Комплекс морфологических исследований проводился на микроскопе Primo Star (Carl Zeiss) с использованием программы AxioCam (ERc 5s).

Продемонстрировано, что после курсового приема кларитромицина, изменения заключались в снижении В- и Т-лимфоцитов в соответственно зависимых зонах, и увеличении их численности в промежуточных зонах между лимфоидными узелками. Действие кларитромицина на микрофлору кишечника сопряжено с увеличением в пейеровых бляшках количества плазмоцитов, макрофагов и классических дендритных клеток, а также появлении плазмоцитоидных дендритных клеток. Действие антибиотика приводит к фагоцитарной активации энтероцитов в лимфоидно-ассоциированном эпителии пейеровых бляшек.

Ключевые слова: белые крысы, пейеровы бляшки, кларитромицин, иммуногистохимический анализ.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа является фрагментом НИР кафедры анатомии человека: «Возрастные аспекты структурной организации органов иммунной системы, желез желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы человека в норме и патологии», № государственной регистрации 0116U004192.

Введение. В настоящее время хорошо известно, что антибактериальная терапия, и прежде всего использование для этого антибиотиков широкого спектра действия, частично или полностью подавляет не только патогенную, но и нормальную микрофлору, что является причиной различных функциональных расстройств кишечного тракта [1-6]. В литературе имеется много публикаций, в которых уделяется в основном внимание клиническим и микробиологическим аспектам дисбактериозов, ассоциированных с антибиотикотерапией и способов их лечения [7, 8].

В то же время крайне недостаточно и противоречиво освещены вопросы, касающиеся морфофункционального состояния структурированных лимфоэпителиальных образований кишечного тракта, из которых наиболее представительными являются групповые лимфоидные узелки, то есть пейеровы бляшки. По очевидным причинам прямое изучение их в клинике является весьма затруднительным. Поэтому приходится прибегать к экспериментальному моделированию аналогичного состояния на лабораторных животных.

В предыдущих исследованиях нами установлено, что наиболее подходящими для этого являются

белые крысы, у которых тонкая кишка по своему строению является достаточно сходной с таковой человека [9-15]. Решению данной проблемы способствует то, что в ней сосредоточено основное количество пейеровых бляшек, которые четко визуализируются на ее внешней поверхности со стороны (как и у человека) противоположной месту прикрепления брыжейки. Ранее при экспериментальных исследованиях нами было установлено, что кларитромицин, как антибиотик широкого спектра действия, обладает сильно выраженными иммуностимулирующими свойствами, что выражается при его приеме белыми крысами в увеличении общей площади пейеровых бляшек их тонкой кишки более чем в два раза [16]. Эти результаты в корне противоречат, имеющимся в литературе данным, согласно которым антибиотики подобного класса оказывают совсем противоположное действие [7, 17-19].

Цель исследования. Учитывая это принципиальное расхождение, поставили цель изучить пейеровы бляшки тонкой кишки белых крыс после приема кларитромицина с помощью методов иммуногистохимического анализа.

Материал и методы исследования. В эксперименте задействовано 30 белых крыс-самцов репродуктивного возраста, массой 200,0±20,0 граммов. До этого все животные находились в стандартных условиях экспериментально-биологической клиники (виварий) Украинской медицинской стоматологической академии, согласно правилам содержания экспериментальных животных, установленных Директивой Европейского Парламента и Совета (2010/63/EU), приказом Министерства образования и науки, молодежи и спорта Украины от 01.03.2012 г. № 249 «Об утверждении порядка проведения научными учреждениями опытов, экспериментов на животных» и «Общих этических принципов экспериментов на животных», принятых Пятым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2013), (Протокол № 155 от 26.04.2017 г. заседание Комиссии по биомедицинской этике при Украинской медицинской стоматологической академии) [20, 21].

Прежде всего, в процессе исследования встала задача о выборе способа перорального введения животным антибиотика широкого спектра действия, в качестве которого использовали кларитромицин (таблетки 500 мг) [22, 23]. Одним из самых целевых способов, применяемых в практике подобных экспериментов, является использование гибкой канюли, вводимой через рот в пищевод. Однако, принимая во внимание, что данная процедура неминуемо вызывает у животных стрессовое состояние, которое неблагоприятно может сказываться на функциональном состоянии пищеварительной системы, принято решение от нее отказаться. Взамен решено прибегнуть к естественному, физиологическому способу, который заключался в приеме антибиотика животными с пищей в режиме двухразового их кормления в сутки (утром и вечером), в течение 10 дней, что соответствует условиям их содержания в виварии. Однако обычно используемые в рационе животных грубые кормовые продукты заменили более калорийной пищей, в качестве которой использован черствый хлеб, позволяющий впитывать в себя раствор кларитромицина. Доза последнего рассчитана, исходя из данных ветеринарного справочника, согласно которому дозировка кларитромицина для крыс составляет 10 мг/кг [24].

После завершения эксперимента и поочередной вивисекции животных, проводилось вскрытие полости живота крыс, промывка всего его содержимого физиологическим раствором и приступали к избирательному иссечению коротких участков брыжеечной части тонкой кишки, в которых находились пейеровы бляшки.

Иммуногистохимические исследования выполнены в лаборатории «Прайм Тест» при кафедре патологической анатомии ХМАПО (г. Харьков). Для изучения иммуногистохимических (ИГХ) особенностей пейеровых бляшек материал фиксировали 10% нейтральным формалином в течение 24 ч, заливали в парафин, готовили срезы толщиной 4 мкм, которые наносили на высокоадгезивные стекла Super Frost и высушивали при температуре 37°С в течение 18 часов. Демаскирующая термическая обработка была выполнена по методу кипячения срезов в цитратном буфере (pH 6,0). Для визуализации первичных антител применялась система детекции UltraVision Quanto Detection Systems HRP Polymer (Thermo scientific). В качестве хромогена использовался DAB (диаминобензидин).

Оценку клеточного состава и иммунных клеточных реакций в пейеровых бляшках, их лимфоидных узелках и лимфоидно-ассоциированном эпителии выявляли по экспрессии Т- и В-клеточных кластеров дифференцировки (CD3, CD79), маркера плазматических клеток (CD38), маркера макрофагов (CD68 (KP1)), маркера дендритных клеток (CD23), маркера эпителиальных клеток ПАН-цитокератина (Cytokeratin PAN AE1/AE3). Использовались первичные моноклональные антитела (МКАТ) фирмы Thermo scientific (Германия), Rady-to-Use.

Результаты подсчитывали с помощью окулярной сетки Автандилова [25] в 10 произвольно выбранных полях зрения при увеличении х400. Оценку ИГХ метки проводили по степени распространения.

Степень распространения метки учитывали по процентному содержанию положительно окрашенных в коричневый цвет мембран (и цитоплазмы – для CD68) клеток от общего количества клеток в поле зрения.

Комплекс морфологических исследований проводился на микроскопе Primo Star (Carl Zeiss) с использованием программы AxioCam (ERc 5s).

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты иммуногистохимического анализа пейеровых бляшек тонкой кишки экспериментальных животных (после курсового приема ими антибиотика широкого спектра действия – кларитромицина) в целом заметно отличаются от таковых контрольной группы животных, о чем свидетельствуют частные, зарегистрированные нами, факты, указывающие на реактивные изменения клеточного состава их, в основном больших лимфоидных узелков (**табл. 1**).

Таблица 1 – Долевое соотношение основных иммунокомпетентных клеток в пейеровых бляшках тонкой кишки белых крыс в норме и после курсового приема кларитромицина

Клеточные элементы	Зона	Группа контроля (в норме) (n=30)	Основная группа (после курсового приема кларитромицина) (n=30)
В-лимфоциты	В-зона	40,0-45,0%	34,9-40,6%
	Т-зона	<1%	2,0-2,1%
	Купол	до 2,0%	до 1,6%
Т-лимфоциты	В-зона	<1%	<1%
	Т-зона	27,6-30,7%	23,9-25,1%
	Купол	3,7-4,1%	4,2-4,4%
Плазмоциты	В-зона	<1%	2,0-2,8%
	Т-зона	1,0-1,6%	1,4-2,0%
	Купол	2,8-3,2%	3,9-4,4%
Макрофаги	В-зона	1,4-2,2%	2,6-2,8%
	Т-зона	1,1-1,8%	1,9-2,1%
	Купол	1,3-1,9%	2,3-2,5%
Дендритные клетки	В-зона	5-6,7%	6,1-8,3%
Фагоцитирующие энтероциты	Эпителий	-	до 7,0%

Так, в В-зависимой зоне в подавляющем числе наблюдений выявляется увеличение в размерах герминативных центров, в которых находятся CD79+ В-лимфоциты, центробласты и центроциты, общей численностью от 34,9 до 40,6% (**рис. 1**).

При этом сеть отростков дендритных клеток, занимающая примерно 8,3%, визуализируется при реакции cD23 (**рис. 2**).

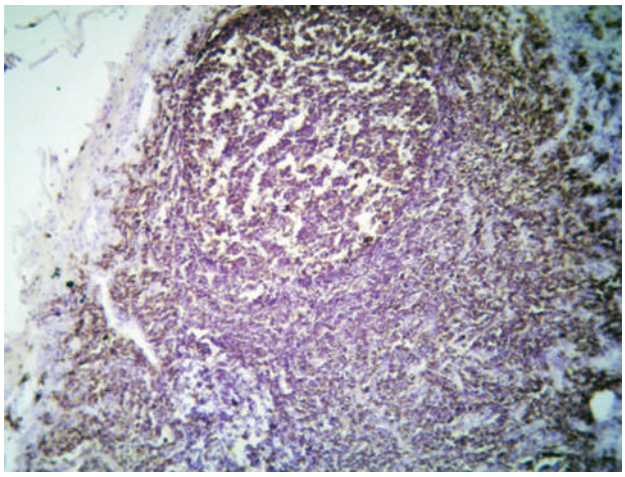

Рис. 1. Герминативный центр лимфоидного узелка пейеровой бляшки тонкой кишки белой крысы после приема кларитромицина. Позитивно окрашенные В-лимфоциты. Реакция с МКАТ к CD79, х100

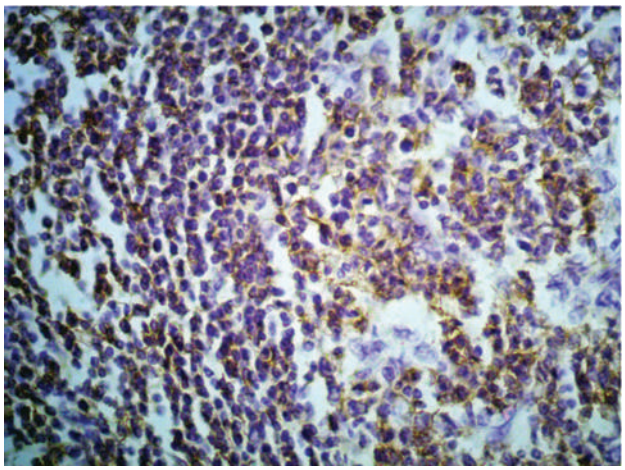

Рис. 2. Разветвленная сеть отростков дендритных клеток лимфоидного узелка пейеровой бляшки тонкой кишки белой крысы после приема кларитромицина. Реакция с МКАТ к CD23, х400

Наряду с этим не являлись исключением макрофаги, на долю которых приходилось около 2,6%. Примечательно, что в их цитоплазме находились апоптозные тельца, которые, по-видимому, являлись фрагментами разрушенных лимфоцитов (**рис. 3**).

Следует также отметить, что реактивные центры больших лимфоидных узелков были отделены друг от друга эозинофильным белковым веществом, которое содержало инфильтрат плазматических клеток, составляющих примерно 2,8%.

Т-зависимые зоны пейеровых бляшек тонкой кишки экспериментальных животных также претерпевали некоторые изменения, которые зачастую были расширены за счет пролиферации бластных клеток, относящихся к CD3+ Т-лимфоцитам и CD79+ В-лимфоцитам.

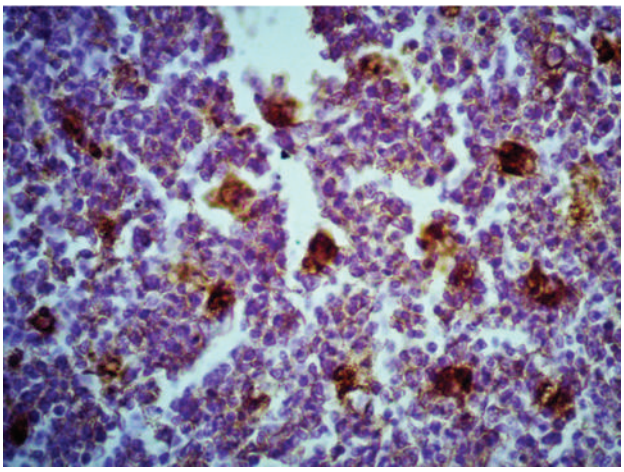

Рис. 3. Многочисленные макрофаги В-зоны лимфоидного узелка пейеровой бляшки тонкой кишки белой крысы после приема кларитромицина. Реакция с МКАТ CD 68 KP1, х400

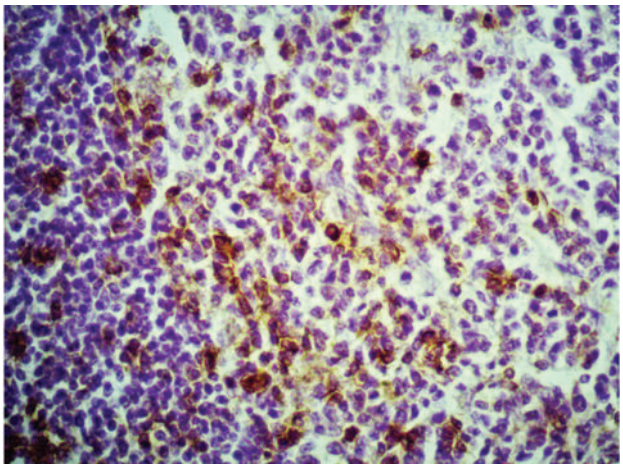

Рис. 4. Скопления плазматических клеток в- и Т-зонах лимфоидных узелков пейеровой бляшки тонкой кишки белой крысы после приема кларитромицина. Реакция с МКАТ к CD38, х400

Кроме того, в Т-зависимой зоне больших лимфоидных узелков пейеровых бляшек обнаруживались в различном количестве клетки, демонстрирующие коэкспрессию CD3 и CD68. Ранее считалось, что они являются Т-лимфоцитами, из-за их реактивности cD3, но в настоящее время их рассматривают как плазмоцитоидные моноциты или плазмоцитоидные дендритные клетки, способные стимулировать к дифференцировке CD4+ Т-лимфоциты, запуская адаптивные механизмы иммунного ответа [26-28]. Таким образом им принадлежит ключевая роль связующего звена между реакциями врожденного (неспецифического) и приобретенного (специфического) иммунитета. Дополнительно к этому следует отметить, что данные клеточные элементы являются особой популяцией в иммунной системе, обеспечивающей как немедленный ответ на вторжение инфекционного агента, так и запуск последовательного каскада иммунных реакций [29, 30]. Наличие скоплений таких клеток в Т-зависимой зоне больших лимфоидных узелков можно расценивать как проявление в них реактивной активации на изменение антигенного состава кишечника при воздействии на его микрофлору антибиотика широкого спектра действия – кларитромицина, что может являться стимулом гиперплазии пейеровых бляшек в тонкой кишке.

Кроме того, в некоторых случаях в этих расширенных Т-зависимых зонах отмечается наличие бледно окрашенных интердигитирующих клеток и CD68+ макрофагов, а в промежуточной зоне между лимфоидными узелками пейеровых бляшек имели место скопления CD38+ плазматических клеток (**рис. 4**), однако без существенного долевого увеличения их по сравнению с контрольной группой (1,4-2,0%).

Теперь обратим внимание на апикальную зону лимфоидных узелков, которая находится в тесной консолидации с лимфоидно-ассоциированным эпителием. Здесь под его базальной мембраной обнаруживаются малые CD79+ В-лимфоциты, а также малые CD3+ Т-лимфоциты и одиночные бластные клетки. Вместе с тем в общей клеточной массе апикального отдела лимфоидных узелков присутствовали CD68+ макрофаги и наблюдалось, по сравнению с контролем, увеличение количества CD38+ плазмоцитов.

Идентификация М-клеток – опять оказалась безрезультативной, ибо при окраске гистологических срезов ПАН-цитокератином лимфоидно-ассоциированный эпителий пейеровых бляшек у экспериментальных животных, так же, как и в контрольной группе, выглядел однообразно, то есть не имел существенной элективной дифференцировки среди энтероцитов. Однако при реакции cD68 мы обнаружили наличие в его слое клеток округлой формы со светлой цитоплазмой, в которой находился зернистый материал (**рис. 5**).

По нашему мнению, эти клетки скорее всего относятся к фагоцитирующим энтероцитам, но ни коим образом они не могут быть отнесены к популяции М-клеток.

Выводы. Что касается общей оценки количественных изменений в общем кооперативном составе иммунокомпетентных клеток пейеровых бляшек тонкой кишки животных после курсового приема ими кларитромицина, то ее можно получить в сопоставлении с контрольными данными, которые представлены в сводной **таблице 1**. На основании этого можно говорить, что в основном эти изменения заключались в небольшом снижении В- и Т-лимфоцитов в соответственно зависимых зонах, и

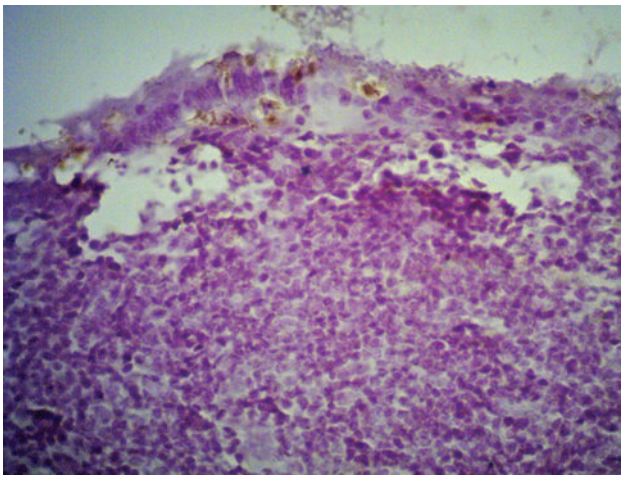

Рис. 5. Фагоцитирующие энтероциты в лимфоидно-ассоциированном эпителии пейеровой бляшки тонкой кишки белой крысы после приема кларитромицина. Реакция с МКАТ к CD68 KP1, х400

увеличении их численности в промежуточных зонах между лимфоидными узелками. Вместе с тем действие антибиотика широкого спектра действия – кларитромицина на микрофлору кишечника сопряжено с увеличением в пейеровых бляшках доли плазмоцитов, макрофагов и классических дендритных клеток.

Но самым примечательным при этом признаком, по нашему мнению, следует считать появление в пейеровых бляшках плазмоцитоидных дендритных клеток, которым принадлежит ключевая роль в связующем звене между механизмами врожденного (неспецифического) и приобретенного (адаптивного) иммунитета. Вместе с тем мы считаем показательным и то, что действие антибиотика приводит к фагоцитарной активации энтероцитов в лимфоидно-ассоциированном эпителии пейеровых бляшек.

Таким образом, результаты иммуногистохимического анализа подтверждают, сделанный нами прежде вывод, что кларитромицин, как антибактериальный препарат широкого спектра действия, обладает ярко выраженными иммуностимулирующими свойствами.

Перспективы дальнейших исследований. В дальнейшем планируется исследование фолликул-ассоциированого эпителия пейеровых бляшек тонкой кишки крыс с помощью метода трансмисионной электронной микроскопиии.

References

1. Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F, Iebba V, Neroni B, Bonfiglio G, et al. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *Int J Environ Res Public Health.* 2018; 15(8): 1679. doi: 10.3390/ijerph15081679
2. Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res.* 2017; 4: 14. doi: 10.1186/s40779-017-0122-9. PMCID: PMC5408367
3. DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, Mizoguchi E. Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22(5): 1137-50. doi: 10.1097/MIB.0000000000000750
4. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease*. Microb Ecol Health Dis*. 2015; 26: 26191. doi: 10.3402/mehd.v26.26191
5. Kho ZY, Lal SK. The Human Gut Microbiome - A Potential Controller of Wellness and Disease. *Front Microbiol*. 2018; 9: 1835. doi: 10.3389/fmicb.2018.01835
6. Shevchenko TM, Rozhnyeva IL, Dyklenko TV, Voronkova OS. Comparative characteristics of the composition of microbial associations of the gastrointestinal tract in humans in the norm and during dysbiosis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2017; 8(4): 497-500. https://doi.org/10.15421/021776
7. Hosseini JN, Shahabi SH. Gut Microbiota, Dysbiosis and Immune System; A Brief Review. *International Journal of Research in Applied and Basic Medical Sciences.* 2019; 5(2): 77-81.
8. Yuji N, Akifumi F, Saori K, Tomohisa T. Gut Dysbiosis and Its Treatment in Patients with Functional Dyspepsia: Evidences in Pathophysiology and Treatment. In book: *Functional Dyspepsia*. 2018 Aug. p. 155-66. doi: 10.1007/978-981-13-1074-4_14
9. Hryn VH. Makro-mikroskopicheskiye osobennosti rel'yefa slizistoy obolochki zheludochno-kishechnogo trakta belykh krys. *Svit medytsyny ta biolohiyi.* 2019; 4(70): 188-93. [Russian]
10. Shepit'ko KV. Morfometrychna kharakterystyka stinky klubovoyi kyshky pry vvedenni kriokonservovanoyi platsenty na tli hostroho aseptychnoho zapalennya cherevnoyi porozhnyny u shchuriv. *Svit medytsyny ta biolohiyi.* 2014; 3(45): 158-61. [Ukrainian]
11. Hryn VH, Kostylenko YP, Bilash VP, Ryabushko OB. Microscopic structure of albino rats' small intestine. *Wiadomości Lekarskie.* 2019; 72(5 cz 1): 733-38. PMID: 31175762.
12. Shepitko KV, Shepitko VI. Morphometric characteristic of rat small intestine wall In administration of cryopreserved placenta and aseptic inflammation of peritoneum. *Bulletin of problems of biology and medicine.* 2016; 2: 380-85.
13. Hryn VH, Kostylenko YuP. Strukturna orhanizatsiya kyshkovykh krypt peyyerovykh blyashok tonkoyi kyshky bilykh shchuriv. *Morfologiya*. 2019; 13(3): 32-9. [Russian]
14. Hryn VH, Kostylenko YuP, Yushchenko YuP, Lavrenko AV. General comparative anatomy of human and white rat digestive systems: a bibliographic analysis. *Wiadomości Lekarskie* 2018; 71(8): 1599-602. PMID: 30684346

15. Hryn VH, Kostylenko YuP, Yushchenko YuP, Ryabushko MM, Lavrenko DO. Comparative histological structure of the gastrointestinal mucosa in human and white rat: a bibliographic analysis. *Wiadomości Lekarskie*. 2018; 71(7): 1398-403.
16. Hryn VH. Morphometric Characteristics of the Albino Rats' Small Intestine after Administration of Clarithromycin. *Ukr. ž. med. bìol. sportu*. 2020, 5(2): 58–63. [Ukrainian] DOI: 10.26693/jmbs05.02.058
17. Gromova LV, Borshchov YuYu, Yermolenko YeI, Grefner NM, Alekseyeva AS, Voyeykova AV, et al. Deystviye antimikrobnykh preparatov na kishechnyye pishchevaritel'nyye fermenty u krys. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 11. Meditsina.* 2012; 3: 161-70. [Russian]
18. Bilash SM. Morphometric characteristics of pyloric gastric glands at experimental acute gastritis and after administration of 'platex-placental' medication on the background of experimental acute gastritis. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. 2013; 1(23): 84-90.
19. Levy M, Kolodziejczyk A, Thaiss C, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nature Reviews Immunology*. 2017; 17(4): 219-32. doi: 10.1038/nri.2017.7
20. *Nakaz № 249* Ministerstva osvity i nauky, molodi ta sportu Ukrayiny vid 01.03.2012 r. «Pro zatverdzhennya poryadku provedennya naukovymy ustanovamy doslidiv, eksperymentiv na tvarynakh». *Ofitsiynyy visnyk Ukrayiny* 06.04.2012; 24: 82. [Ukrainian]
21. Rybakova AV, Makarova MN. Sanitarnyy kontrol' eksperimental'nykh klinik (vivariyev) v sootvetstvii s lokal'nymi i mezhdunarodnymi trebovaniyami. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii.* 2015; 4: 81-9. [Russian]
22. Antibiotiki i antimikrobnaya terapiya. Antibiotic.ru. [Internet]. [Russian]. Available from: http://www.antibiotic.ru/books/macrolid/mcld08.shtml
23. Piminov AF, Kuznetsova VM, Suprun EV. Antibiotik-assotsiirovannaya diareya. *Pharmacy online.ua*. 2012; 38(859). [Electronic resource]. [Russian]. Available from: https://www.apteka.ua/article/163162
24. Ismagilova AF, Chudov IV. *Massa, mera dozirovaniya lekarstvennykh sredstv. Veterinarnaya i klinicheskaya farmakologiya, toksikologiya*. Ufa; 2011. 20 s. [Russian]
25. Avtandilov GG. *Osnovy kolichestvennoy patologicheskoy anatomii*. Monografiya. M: Meditsina; 2002. 240 s. [Russian]
26. Kaydashev IP, Shinkevich VI. Sovremennyye aspekty izucheniya mukozal'nogo immuniteta. *Dental'nyye tekhnologii.* 2006; 1-2: 18-21. [Russian]
27. Khodzhibekov RR, Khokhlova ON, Reyzis AR, Kozhevnikova GM. Plazmotsitoidnyye dendritnyye kletki i ikh rol' v immunopatogeneze virusnykh infektsiy na primere gepatita B. *Zhurnal infektologii.* 2019; 11(2): 14-9. [Russian]
28. Tsvetkov VV, Sologub TV, Tokin II. Biologiya dendritnykh kletok cheloveka i ikh rol' v infektsionnoy patologii. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika IP Pavlova*. 2014; 3: 68-74. [Russian]
29. Drannik GN. Sovremennyye predstavleniya o mekhanizmakh vrozhdennogo i priobretennogo immuniteta i ikh vzaimodeystviye (chast' 1). *Liky Ukrayiny*. 2013; 4: 22-9. [Russian]
30. Kaydashev IP. T-kletochnaya regulyatsiya pri atopicheskikh zabolevaniyakh. *Klinicheskaya immunologiya. Allergologiya. Infektologiya.* 2011; 9-10: 18-21. [Russian]

УДК 616.341:615.24:599.323.4

ІМУНОГІСТОХІМІЧНИЙ АНАЛІЗ ПЕЙЄРОВИХ БЛЯШОК ТОНКОЇ КИШКИ БІЛИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ПРИЙОМУ КЛАРИТРОМІЦИНУ

Гринь В. Г., Костиленко Ю. П., Шепітько К. В., Лавренко Д. О.

Резюме. Антибактеріальна терапія і передусім використання антибіотиків широкого спектру дії, частково або повністю пригнічує не лише патогенну, але і нормальну мікрофлору, що є причиною різних функціональних розладів кишкового тракту. Вкрай недостатньо і суперечливо вивчені питання, що стосуються морфофункціонального стану структурованих лімфоепітеліальних утворень кишкового тракту, з яких найбільш суттєвими є групові лімфоїдні вузлики (пейєрові бляшки).

Метою дослідження було вивчення пейєрових бляшок тонкої кишки білих щурів після прийому кларитроміцину шляхом імуногістохімічного аналізу. В експерименті задіяно 30 білих щурів-самців репродуктивного віку, масою 200,0±20,0 грам. Антибіотик широкого спектру дії (кларитроміцин, таблетки 500 мг, доза препарату 10 мг/кг) вводився тваринам перорально з їжею в режимі дворазового їх годування на добу (вранці і ввечері), протягом 10 днів. Після вівісекції проводилося вибіркове висічення ділянок брижової частини тонкої кишки з пейєровими бляшками. Імуногістохімічні дослідження проведені в лабораторії «Прайм Тест» при кафедрі патологічної анатомії ХМАПО (м. Харків). Комплекс морфологічних досліджень проводився на мікроскопі Primo Star (Carl Zeiss) з використанням програми AxioCam (ERc 5s).

Продемонстровано, що після курсового прийому кларитроміцину зміни полягали в зниженні В- і Т-лімфоцитів у відповідно залежних зонах, і збільшенні їх чисельності в проміжних зонах між лімфоїдними вузликами. Дія кларитроміцину на мікрофлору кишечника пов'язана зі збільшенням в пейєрових бляшках кількості плазмоцитів, макрофагів і класичних дендритних клітин, а також появою плазмоцитоїдних

дендритних клітин. Дія антибіотика призводить до фагоцитарної активації ентероцитів в лімфоїдно-асоційованому епітелії пейєрових бляшок.

Ключові слова: білі щури, пейєрові бляшки, кларитроміцин, імуногістохімічний аналіз.

UDC 616.341:615.24:599.323.4

Immunogistochemical Analysis of Peyer's Patches of the Albino Rats' Small Intestine after Administration of Clarithromycin

Hryn V. H., Kostylenko Yu. P., Shepitko K. V., Lavrenko D. O.

Abstract. Antibacterial therapy, and especially the use of broad-spectrum antibiotics, partially or completely suppresses not only pathogenic, but also normal microflora, which is the cause of various functional disorders of the intestinal tract. The questions concerning the morphological and functional state of structured lymphatic epithelial formations of the intestinal tract, of which the most representative group lymphoid nodules (Peyer's patches), are extremely insufficiently and contradictory, have been studied.

The purpose of the research was to study Peyer's patches of the small intestine of white rats after taking clarithromycin using immunohistochemical analysis methods.

Material and Methods. 30 mature albino mature male rats weighted 200.0±20.0 g were involved into the experiment. A broad-spectrum antibiotic (clarithromycin, 500 mg tablets, the dose was 10 mg/kg) was administered to animals orally with food in the regime of their two-time feeding per day (morning and evening), for 10 days. After vivisection, selective excision of sections of the mesenteric part of the small intestine with Peyer's patches was performed. Immunohistochemical studies were performed in the «Prime Test» laboratory at the Department of Pathological Anatomy Kharkov Institute of Postgraduate Education. A complex of morphological studies was carried out on a Primo Star microscope (Carl Zeiss) using the AxioCam program (ERc 5s).

Results and discussion. The study demonstrated that after the course administration of clarithromycin, the changes consisted in a decrease in B and T lymphocytes in the correspondingly dependent zones, and an increase in their number in the intermediate zones between the lymphoid nodules. The effect of clarithromycin on the intestinal microflora is associated with an increase in the number of plasmocytes, macrophages and classical dendritic cells in Peyer's patches, as well as the appearance of plasmacytoid dendritic cells. The action of the antibiotic leads to the phagocytic activation of enterocytes in the lymphoid-associated epithelium of Peyer's patches.

Conclusion. The results of immunohistochemical analysis confirm our previous conclusion that clarithromycin, as an antibacterial drug with a wide spectrum of action, has pronounced immunostimulating properties.

Keywords: white rats, Peyer's patches, clarithromycin, immunohistochemical analysis.

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.

Стаття надійшла 25.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.129
УДК 615.017

Носівець Д. С.

ФАКТОР НЕКРОЗУ ПУХЛИН, ЯК МАРКЕР ВИЗНАЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ТА ПАРАЦЕТАМОЛУ ПРИ ГІПОТИРЕОЗІ ТА ОСТЕОАРТРОЗІ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна

dsnosivets@ukr.net

Останнім часом проблемам коморбідної патології приділяється все більше уваги, зокрема вивчаються питання розвитку та ефективного лікування супутньої патології при гіпофункції щитоподібної залози, проте питання впливу та взаємодії нестероїдних протизапальних засобів та парацетамолу при лікуванні остеоартрозу на тлі гіпотиреозу досліджено недостатньо.

Мета – дослідити фармакологічну активність нестероїдних протизапальних засобів та парацетамолу за рівнем фактору некрозу пухлин у сироватці крові щурів при експериментальних еквівалентах гіпотиреозу та остеоартрозу.

Експериментальний остеоартроз відтворювали шляхом однократного внутрішньосуглобового введення 0,1 мл розчину монойодоцтової кислоти у колінний суглоб, який готували з розрахунку 3 мг реактиву на 50 мкл стерильного фізіологічного розчину. Експериментальний гіпотиреоз відтворювали шляхом ентерального введення 0,02% розчину карбімазолу (препарат «Еспа-карб», виробництва Еспарма ГмбХ, Німеччина; в таблетках по 5 або 10 мг), який готували з розрахунку 5 мг на 250 мл фізіологічного розчину та давали з питним раціоном тварин впродовж 6 тижнів. Введення препаратів здійснювали щоденно з 42 доби експерименту на фоні наростання патологічних змін впродовж 5 діб. Для отримання однорідної суспензії для внутрішньошлункового введення таблетованих форм використовували розчин Твіну-80 (Полісорбат 80, Україна).

Кількісний рівень фактору некрозу пухлин сироватки крові визначали методом конкурентного ІФА in vitro двічі (на 42 та 47 добу експерименту) з використанням імуноферментної тест-системи MBS (США) згідно з методикою виробника.

Автором встановлено, що визначення рівня фактору некрозу пухлин дозволяє оцінити активність запального процесу на фоні експериментальних еквівалентів остеоартрозу та гіпотиреозу. Отримані дані вмісту фактору некрозу пухлин у сироватці крові щурів відображають ступінь впливу нестероїдних протизапальних засобів та парацетамолу на активність запального процесу внаслідок взаємодії препаратів при експериментальному остеоартрозі та гіпотиреозі. За ступенем впливу на запальні процеси у суглобі досліджені препарати можна розташувати наступним чином: диклофенак натрію > ібупрофен > німесулід = мелоксикам > целекоксиб > парацетамол.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби, фармакологічна активність, фактор некрозу пухлин, остеоартроз, гіпотиреоз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана за матеріалами досліджень кафедри фармакології та клінічної фармакології ДЗ «ДМА МОЗ України» за темою «Фармакологічний аналіз органо- та ендотеліопротекції за умов експериментальних патологічних станів», № держ. реєстрації 0118U006631.

Вступ. Останнім часом проблемам коморбідної патології приділяється все більше уваги, зокрема вивчаються питання розвитку та ефективного лікування супутньої патології при гіпофункції щитоподібної залози. Відомо, що гіпотиреоз призводить до метаболічних порушень, які негативно впливають на стан кісткової і хрящової тканини, зумовлюючи розвиток остеоартрозу (ОА) [1, 2].

Одними з проявів ОА вважається патологічна зміна з боку хрящової тканини та синовіальної оболонки, яка реагує на захворювання запальною реакцією. Хоча нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) ефективні для зменшення болю і інвалідності у пацієнтів з ОА, до теперішнього часу неясно, якою мірою ці препарати можуть впливати на метаболізм суглобів і, отже, на протікання ОА, особливо на тлі функціональної недостатності щитоподібної залози [3, 4].

Особливість лікування ОА при супутньому гіпотиреозі є в призначенні базової замісної гормональної терапії та НПЗЗ, проте питання впливу

НПЗЗ на кісткову та хрящову тканину та взаємодія даних препаратів при коморбідній патології на наш погляд досліджені недостатньо [5-7].

Вочевидь, на сьогоднішній день існує очевидна необхідність в визначені факторів, які могли б передбачити ефективність лікування остеоартрозу (ОА), насамперед при коморбідних станах.

Мета роботи – дослідити фармакологічну активність НПЗЗ та парацетамолу за рівнем фактору некрозу пухлин у сироватці крові щурів при експериментальних еквівалентах гіпотиреозу та остеоартрозу.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведенні на 80 білих нелінійних щурах, вагою 200-250 г., які утримувались у стандартних умовах віварію ДЗ «ДМА МОЗ України». Експериментальні дослідження виконані відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001 р.) та положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей». При проведенні дослідження регламент затверджений етичною комісією ДЗ «ДМА МОЗ України» (протокол № 1 від 18.01.2015 р.).

Експериментальний остеоартроз (ЕОА) відтворювали шляхом однократного внутрішньосуглобового введення 0,1 мл розчину монойодоцтової кислоти у колінний суглоб, який готували з розрахунку 3 мг реактиву на 50 мкл стерильного фізіологічного розчину [8, 9]. Експериментальний гіпотиреоз (ЕГ) відтворювали шляхом ентерального введення 0,02% розчину карбімазолу (препарат «Еспа-карб», виробництва Еспарма ГмбХ, Німеччина; в таблетках по 5 або 10 мг), який готували з розрахунку 5 мг на 250 мл фізіологічного розчину та давали з питним раціоном тварин впродовж 6 тижнів [10].

Після формування експериментальних моделей ЕГ та ЕОА на 42 добу експерименту тварин вибірково розділили на 14 дослідних груп по 5 щурів у кожній групі (n=5): I група - щури з ЕГ+ЕОА без «лікування»; II група, котра отримувала L-тироксин (Т) у дозі 1,5 мкг/кг (внутрішньошлунково); III група – диклофенак натрію (Д) у дозі 10 мг/кг (внутрішньошлунково); IV група – Т+Д у відповідних дозах та шляху введення; V група – ібупрофен (І) у дозі 5 мг/кг (внутрішньошлунково); VI група – Т+І у відповідних дозах та шляху введення; VII група – мелоксикам (Мел) у дозі 10 мг/кг (внутрішньошлунково); VIII група – Т+Мел у відповідних дозах та шляху введення; IX група – парацетамол (П) у дозі 150 мг/кг (внутрішньошлунково); X група – Т+П у відповідних дозах та шляху введення; XI група - німесулід (Н) у дозі 80 мг/кг (внутрішньошлунково); XII група – Т+Н у відповідних дозах та шляху введення; XIII група - целекоксиб (Ц) у дозі 50 мг/кг (внутрішньошлунково); XIV група – Т+Ц у відповідних дозах та шляху введення. Вибір препаратів заснований на вимогах настанов для первинної медичної допомоги з лікування остеоартрозу та гіпотиреозу.

Введення препаратів здійснювали щоденно з 42 доби експерименту на фоні наростання патологічних змін впродовж 5 діб у дозах та режимах, наведених вище. Для отримання однорідної суспензії для внутрішньошлункового введення таблетованих форм використовували розчин Твіну-80 (Полісорбат 80, Україна).

Кількісний рівень фактору некрозу пухлин (ФНП) (TNF-α) сироватки крові визначали методом конкурентного ІФА in vitro двічі (на 42 та 47 добу експерименту) з використанням імуноферментної тест-системи Rat Tumor necrosis factor α (TNF-α) ELISA Kit MBS (США) згідно з методикою виробника, яка була описана в технічній документації. Зразки крові отримували з хвостової вени щурів шляхом її пункції за допомогою вакуумної системи на 42 та 47 добу експерименту. На 47 добу експерименту всі тварини після забору біологічного матеріалу виводилися з дослідження шляхом декапітації [11, 12].

Статистична обробка даних проводилась з використанням пакету програм STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний номер AGAR909E415822FA) та включала розрахунки середніх арифметичних значень (M) та їх похибок (±m). Вірогідність різниці середніх арифметичних (p) значень показників проводилися за допомогою непараметричного – U-критерію Манна-Уітні. Встановлення вірогідності внутрішньогрупових та міжгрупових відмінностей проводилося за допомогою параметричного t-критерію Ст'юдента та методу однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Відмінності вважали статистично достовірними при значені p≤0,05. Перед застосуванням параметричних критеріїв проводилася перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин [13].

Результати дослідження. При аналізі отриманих результатів встановлено, що зміни рівня ФНП у сироватці крові щурів під впливом призначення НПЗЗ та парацетамолу відбуваються неоднаково (**табл.**).

Так, на 42 добу у всіх експериментальних групах спостерігалось виражене підвищення рівня ФНП, що відображає розвиток патологічних змін під впливом експериментальних моделей, які дещо збільшувались на 47 добу експерименту у I групі. Під впливом базової замісної терапії L-тироксином спостерігається незначна тенденція до зниження досліджувального цитокіну, що відображено показниками II експериментальної групи, проте більш

Таблиця – Показники рівня фактору некрозу пухлин (ФНП) сироватки крові у щурів на фоні введення НПЗЗ та парацетамолу за умов остеоартрозу та гіпотиреозу (M±m)

Група, препарат та його доза	Рівень ФНП на 42 добу, пг/мл	Рівень ФНП на 47 добу, пг/мл
Інтактні щури (n=10)	6,0±1,49	6,3±1,25
I група ЕГ+ЕОА (без «лікування») (n=5)	150,6±3,58*	177,4±4,04*
II група L-тироксин (Т) 1,5 мкг/кг (n=5)	151,4±3,44*	149,4±3,51*
III група диклофенак натрію (Д) 10 мг/кг (n=5)	149,8±3,96*	75,2±3,42*
IV група диклофенак натрію (Д)+L-тироксин (Т) (n=5)	150,8±3,70*	72,2±3,27*
V група ібупрофен (І) 5 мг/кг (n=5)	152,4±3,71*	84,4±3,85*
VI група ібупрофен (І) + L-тироксин (Т) (n=5)	148,8±3,63*	81,6±3,44*
VII група мелоксикам (Мел) 10 мг/кг (n=5)	150,2±3,83*	96,8±3,77*
VIII група мелоксикам (Мел) + L-тироксин (Т) (n=5)	151,6±3,71*	95,8±3,70*
IX група парацетамол (П) 150 мг/кг (n=5)	149,4±3,97*	135,2±4,09*
X група парацетамол (П) + L-тироксин (Т) (n=5)	151,8±3,83*	132,6±4,16*
XI група німесулід (Н) 80 мг/кг (n=5)	150,4±3,51*	97,2±3,56*
XII група німесулід (Н) + L-тироксин (Т) (n=5)	151,2±3,42*	95,8±3,70*
XIII група целекоксиб (Ц) 50 мг/кг (n=5)	149,6±3,36*	127,2±3,49*
XIV група целекоксиб (Ц) + L-тироксин (Т) (n=5)	149±3,67*	123,6±3,91*

Примітка: * – значення достовірні (p ≤0,05) по відношенню до відповідного показника інтактної групи.

виражене зниження рівня ФНП спостерігалось при сумісному призначені L-тироксину з НПЗЗ (**табл.**).

Як видно з даних **таблиці**, більш виражене зниження рівню ФНП спостерігається при сумісному призначені НПЗЗ та L-тироксину, що зазначає більш ефективну фармакотерапію та доцільність призначення замісної терапії під час лікування даної коморбідної патології. Проте з огляду на отримані результати, за ступенем впливу на запальні процеси у суглобі досліджені препарати можна розташувати наступним чином: диклофенак натрію > ібупрофен > німесулід = мелоксикам > целекоксиб > парацетамол, що відображає різну ефективність зазначених препаратів (**табл.**).

Обговорення. Фактор некрозу пухлин альфа (TNF-α) є прозапальним цитокіном, який грає важливу роль в патогенезі ОА [14, 15]. Також відомо, що ФНП є прогностичним маркером у визначені риску розвитку ОА [16, 17]. В дослідженні C. Chen з співавт. (2015) встановлено, що інтерлейкін-1β (IL-1β) і ФНП (TNF-α) збільшують щільність і порушують суглобові хондроцити [18]. Разом з інтерлейкіном-1 та 6, матричними металопротеазами 1 та 3, ФНП пов'язаний з розвитком ОА у людей похилого віку [19, 20]. Також встановлено, що фармакологічна нейтралізація ФНП (TNFα) запобігає сенсибілізації, яка спричинена цитокінами [21, 22].

На даний час в літературі існують суперечливі дані щодо фармакологічної активності НПЗЗ при ОА. Відомі роботи в яких проаналізована фармакологія болю НПЗЗ при ОА [23, 24]. Також, відомо що терапевтичні дози диклофенаку, індометацину та кеторолаку приводять до загибелі клітин в культурі остеобластів, пригнічують утворення кістки і порушують ремоделювання кістки, викликаючи зупинку клітинного циклу в фазі G0/G1 [25, 26].

В дослідженні P. Arpornmaeklong з співавт. (2008) встановлено, що індометацин і целекоксиб інгібують ріст клітин, але не визначено яким чином препарати впливають на синтез лужної фосфатази і остеокальцину [27].

Дослідження на тваринах показали, що целекоксиб пригнічує консолідацію переломів в дозах 2-8 мг/кг на добу, тоді як в інших дослідженнях не повідомлялося про будь-які ефекти целекоксибу при загоєнні переломів в дозах 1, 3, 10 і 50 мг/кг на добу [28].

На жаль робіт, присвячених фармакологічній активності НПЗЗ при ОА та гіпотиреозі в доступній нам літературі не знайдено.

На підставі проведеного дослідження вивчена фармакологічна активність НПЗЗ та парацетамолу при експериментальних еквівалентах гіпотиреозу та ОА та визначені зміни рівня ФНП у сироватці крові щурів під впливом базової замісної та симптоматичної фармакотерапії.

Висновки

1. Визначення рівня фактору некрозу пухлин дозволяє оцінити активність запального процесу на фоні експериментальних еквівалентів остеоартрозу та гіпотиреозу.
2. Отримані дані вмісту фактору некрозу пухлин у сироватці крові щурів відображають ступінь впливу НПЗЗ та парацетамолу на активність запального процесу внаслідок взаємодії препаратів при експериментальному остеоартрозі та гіпотиреозі.
3. За ступенем впливу на запальні процеси у суглобі досліджені препарати можна розташувати наступним чином: диклофенак натрію > ібупрофен > німесулід = мелоксикам > целекоксиб > парацетамол.

Перспективи подальших досліджень. Планується подальше дослідження фармакологічної активності НПЗЗ та парацетамолу при експериментальних еквівалентах остеоартрозу та гіпотиреозу.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів не заявлений.

References

1. Nosyvets DS. Vlyianye funktsyonalnoi nedostatochnosty shchytovydnoi zhelezi na kostno-khriashchevuiu tkan [Influence of functional insufficiency of thyroid on an osteohondrous tissue]. *Morfolohyia.* 2019; 1(13): 47-51. [Russian]
2. Williams GR, Bassett JD. Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinological Investigation*. 2018; 41: 99-109.
3. Nosyvets DS. Vlyianye kombynatsyy NPVS na techenye osteoartroza pry soputstvuiushchem hypotyreoze [Effect of a combination of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis in concomitant hypothyroidism]. *Problemi endokrynnoi patolohyy*. 2019; 2(68): 40-5. [Russian]
4. Nosivets DS. Mozhlyvist sumisnoho vykorystannia L-tyroksynu, dyklofenaku natriiu ta khondroitynu sulfatu pry hipotyreozi [Possibility of compatible use of L-thyroxine, sodium diclofenate and chondroitin sulfate in hypothyroidism]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2019; 1(150): 172-6. [Ukrainian]
5. Khimion LV, Klymas IV. Polimorbidnist pry revmatychnykh zakhvoriuvanniakh [Polymorpoverty in rheumatic diseases]. *Ukr revmatol zhurn*. 2015; 4(62): 15-8. [Ukrainian]
6. Oparin OA, Synelnyk VP. Problema komorbidnosti v klinichnii praktytsi likaria [Problem of comorpoverty in clinical practice of doctor]. Visnyk VDNZU *«Ukrainska medychna stomatolohichna akademiia»*. 2015; 4(52): 325-30. [Ukrainian]
7. Voloshyna LO, Smiian SI. Osteoartroz, poli- ta komorbidnist: vikovi, henderni, prohnostychni y likuvalno-profilaktychni aspekty: dani tryrichnoho prospektyvnoho doslidzhennia [Ostearthrosis, poly- and Comorpoverty: Age, gender, prognostic and therapeutic-preventive aspects: a three-year prospective study]. *Ukr revmatol zhurn*. 2016; 4(66): 51-7. [Ukrainian]
8. Raval S, Joshi DV, Patel BJ, Desai GD. A dose response study of monosodium iodoacetate induced femorotibial osteoarthritis in Wistar rats. *Indian J Vet Pathol*. 2016; 40(4): 327-30.
9. Nosivets DS. Eksperimentalnyie modeli patologii hryaschevoy tkani [Experimental models of pathology of cartilaginous tissue]. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2019; 4(115): 554-60. [Russian]
10. Ghanbari M, Ghasemi A. Maternal hypothyroidism: An overview of current experimental models. *Life Sci*. 2017; 15 (187): 1-8.
11. AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2020 Edition. Available from: https://www.avma.org/sites/default/files/2020-01/2020_Euthanasia_Final_1-15-20.pdf
12. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskih issledovaniy lekarstvennyih sredstv [Preclinical Drug Research Guide]. Part 1. Pod red AN Mironov. M; 2012. 944 s. [Russian]
13. Kostyuk VO. Prikladna statistika [Applied statistics]. Navch posibnik. Kh: HNUMG im OM Beketova; 2015. 191 s. [Ukrainian]
14. El-Tahan RR, Ghoneim AM, El-Mashad N. TNF-alpha gene polymorphisms and expression. *Springerplus*. 2016; 5: 1508. doi: 10.1186/s40064-016-3197-y
15. Roseti L, Desando G, Cavallo C, Petretta M, Grigolo B. Articular cartilage regeneration in osteoarthritis. *Cells*. 2019; 8: 1305. doi: 10.3390/cells8111305
16. Kou S, Wu Y. Meta-analysis of tumor necrosis factor alpha − 308 polymorphism and knee osteoarthritis risk. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2014; 15: 373.
17. Chen J, Wu Y, Yu J, Shen J. Association between tumor necrosis factor alpha rs1800629 polymorphism and risk of osteoarthritis in a Chinese population. *Braz J Med Biol Res*. 2018; 51(8): e7311. doi: 10.1590/1414-431X20187311
18. Chen C, Xie J, Rajappa R, Deng L, Fredberg J, Yang L. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha increase stiffness and impair contractile function of articular chondrocytes. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2015; 47: 121–9. doi: 10.1093/abbs/gmu116
19. Stannus O, Jones G, Cicuttini F, Parameswaran V, Quinn S, Burgess J, et al. Circulating levels of IL-6 and TNF-alpha are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18: 1441–7. doi: 10.1016/j.joca.2010.08.016
20. Kunisch E, Kinne RW, Alsalameh RJ, Alsalameh S. Pro-inflammatory IL-1beta and/or TNF-alpha up-regulate matrix metalloproteases-1 and -3 mRNA in chondrocyte subpopulations potentially pathogenic in osteoarthritis: in situ hybridization studies on a single cell level. *Int J Rheum Dis.* 2016; 19: 557–566. doi: 10.1111/1756-185X.12431
21. Richter F, Natura G, Loser S, Schmidt K, Viisanen H, Schaible HG. Tumor necrosis factor causes persistent sensitization of joint nociceptors to mechanical stimuli in rats. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 3806-14.
22. Nees TA, Rosshirt N, Zhang JA, Reiner T, Sorbi R, Tripel E, et al. Synovial cytokines significantly correlate with osteoarthritis-related knee pain and disability: inflammatory mediators of potential clinical relevance. *J Clin Med*. 2019; 8: 1343. doi: 10.3390/jcm8091343

23. Sousa VJ. The pharmacology of pain associated with the monoiodoacetate model of osteoarthritis. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 974. doi: 10.3389/fphar.2019.00974
24. Theken KN, Hersh EV, Lahens NF, Lee HM, Li X, Granquist EJ, et al. Variability in the analgesic response to ibuprofen is associated with cyclooxygenase activation in inflammatory pain. *Clinical pharmacology & therapeutics*. 2019; 3 (106): 632-41.
25. Chang JK, Wang GJ, Tsai ST, Ho ML. Nonsteroidal anti-infammatory drug efects on osteoblastic cell cycle, cytotoxicity, and cell death. *Connect Tissue Res*. 2005; 46(4-5): 200-10.
26. Chang JK, Li CJ, Liao HJ, Wang CK, Wang GJ, Ho ML. Anti-infammatory drugs suppress proliferation and induce apoptosis through altering expressions of cell cycle regulators and pro-apoptotic factors in cultured human osteoblasts. *Toxicology*. 2009; 258(2-3): 148-56.
27. Arpornmaeklong P, Akarawatcharangura B, Pripatnanont P. Factors infuencing efects of specifc COX-2 inhibitor NSAIDs on growth and diferentiation of mouse osteoblasts on titanium surfaces. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2008; 23(6): 1071-81.
28. Xie Y, Pan M, Gao Y, Zhang L, Ge W, Tang P. Dose-dependent roles of aspirin and other non-steroidal anti-infammatory drugs in abnormal bone remodeling and skeletal regeneration. *Cell Biosci*. 2019; 9: 103. https://doi.org/10.1186/s13578-019-0369-9

УДК 615.017

ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ КАК МАРКЕР ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ПАРАЦЕТАМОЛА ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ И ОСТЕОАРТРОЗЕ

Носивец Д. С.

Резюме. В последнее время проблемам коморбидной патологии уделяется все больше внимания, в частности изучаются вопросы развития и эффективного лечения сопутствующей патологии при гипофункции щитовидной железы, однако вопросы влияния и взаимодействия нестероидных противовоспалительных препаратов и парацетамола при лечении остеоартроза на фоне гипотиреоза исследованы недостаточно.

Цель – изучить фармакологическую активность нестероидных противовоспалительных препаратов и парацетамола по уровню фактора некроза опухоли в сыворотке крови крыс при экспериментальных эквивалентах гипотиреоза и остеоартроза.

Экспериментальный остеоартроз воспроизводили путем однократного внутрисуставного введения 0,1 мл раствора монойодуксусной кислоты в коленный сустав, который готовили из расчета 3 мг реактива на 50 мкл стерильного физиологического раствора. Экспериментальный гипотиреоз воспроизводили путем энтерального введения 0,02% раствора карбимазолу (препарат «Эспа-карб», производства Эспарма ГмбХ, Германия; в таблетках по 5 или 10 мг), который готовили из расчета 5 мг на 250 мл физраствора и давали с питьевым рационом животных на протяжении 6 недель. Введение препаратов осуществляли ежедневно с 42 суток эксперимента на фоне нарастания патологических изменений в течение 5 суток. Для получения однородной суспензии для внутрижелудочного введения таблетированных форм использовали раствор Твина-80 (Полисорбат 80, Украина).

Количественный уровень фактора некроза опухоли в сыворотке крови определяли методом конкурентного ИФА in vitro дважды (в 42 и 47 сутки эксперимента) с использованием иммуноферментной тест-системы MBS (США) согласно методике производителя.

Автором установлено, что определение уровня фактора некроза опухоли позволяет оценить активность воспалительного процесса на фоне экспериментальных эквивалентов остеоартроза и гипотиреоза. Полученные данные содержания фактора некроза опухоли в сыворотке крови крыс отражают степень влияния нестероидных противовоспалительных препаратов и парацетамола на активность воспалительного процесса вследствие взаимодействия препаратов при экспериментальном остеоартрозе и гипотиреозе. По степени воздействия на воспалительные процессы в суставе исследованные препараты можно расположить следующим образом: диклофенак натрия > ибупрофен > нимесулид = мелоксикам > целекоксиб > парацетамол.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, фармакологическая активность, фактор некроза опухоли, остеоартроз, гипотиреоз.

UDC 615.017

Tumor Necrosis Factor as a Marker for Determining the Pharmacological Activity of NSAIDs and Paracetamol in Case of Hypothyroidism and Osteoarthritis

Nosivets D. S.

Abstract. Recently the problems of comorbid pathology have received increasing attention, in particular the issues of development and effective treatment of comorbidity with hypothyroidism were studied, however, the effects and interactions of NSAIDs and paracetamol in the treatment of osteoarthritis on the background of hypothyroidism were not thoroughly studied.

The purpose of the study was to research the pharmacological activity of NSAIDs and paracetamol on the level of tumor necrosis factor in the serum of rats with experimental equivalents of hypothyroidism and osteoarthritis.

Material and methods. The study was conducted on 80 white non-linear rats of both sexes, weighing 200-250 g, which were kept under standard conditions of the vivarium of the State Institution “DMA of the Ministry of Health of Ukraine”. Experimental osteoarthritis was reproduced through a single intraarticular administration of 0.1 ml of a solution monoiodacetic acid into the knee joint, which was prepared at the rate of 3 mg of reagent to 50 µl of sterile saline. Experimental hypothyroidism was reproduced by enteral introduction of a 0.02% solution carbimazole (the drug "Espa-carb", manufactured by Esparma GmbH, Germany; in tablets of 5 or 10 mg), which was prepared at the rate of 5 mg in 250 ml saline and given with drinking diet for 6 weeks. The drugs were administered daily from day 42 of the experiment on the background of increasing pathological changes within 5 days. To obtain a homogeneous suspension for intragastric administration tablets used solution of Tween-80 (Polysorbate 80, Ukraine).

Quantitative levels of tumor necrosis factor in the serum was determined by competitive ELISA in vitro twice (42 and 47 days of the experiment) using the enzyme immunoassay system MBS (USA) according to the method of the manufacturer. Statistical data processing was performed using the STATISTICA 6.1 software package (StatSoftInc., Serial number AGAR909E415822FA).

Conclusion. The author found that the levels of tumor necrosis factor allowed evaluating the activity of inflammatory process on the background of experimental equivalents of osteoarthritis and hypothyroidism. The obtained data of the contents of tumor necrosis factor in the serum of rats reflected the degree of influence of NSAIDs and paracetamol on the activity of the inflammatory process due to the interaction of drugs in experimental osteoarthritis and hypothyroidism. The degree of impact on inflammatory processes in the joints with the help of studied drugs can be arranged as follows: diclofenac > ibuprofen > nimesulide = meloxicam > celecoxib > paracetamol.

Keywords: NSAIDs, pharmacological activity, tumor necrosis factor (TNF-α), osteoarthritis, hypothyroidism.

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.

Стаття надійшла 28.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.135
УДК 611.714/.716

Полстяной А. О.

НЕПОСТІЙНІ КІСТКИ ЧЕРЕПА ЛЮДИНИ НА АНТРОПОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ МОГИЛЬНИКА IX–XIII ст. БІЛЯ с. НИЦАХА

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

andreypolstyanoj@karazin.ua

Сучасний розвиток анатомії людини, як науки, характеризується розширенням даних щодо вікової та індивідуальної анатомічної мінливості органів і структур різних систем. З'ясування анатомічної мінливості черепа людини у поєднанні з варіативними характеристиками форми, розмірів, положення та взаємовідношення різних структур є актуальним, оскільки будова кісток черепа вирізняється індивідуальною мінливістю. Однією з ознак анатомічної мінливості черепа є непостійній (додаткові) кістки, що можуть розміщуватися між типовими (постійними) кістками черепа. Вивчення варіантної анатомії додаткових кісток черепа людини проведено на основі остеологічних матеріалах з могильника роменсько-давньоруської культури (IX-XIII століття) біля с. Ницаха Сумської області України. Було досліджено 44 черепа людей зрілого віку різного ступеня збереження з колекції кафедри анатомії людини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.

За результатами дослідження встановлено, що на вивченому остеологічному матеріалі непостійні кістки черепа були присутні в анатомічній будові 16 черепів з 44, що складає 36,4% від загальної кількості. У бідові 9 черепів (20,5%) малися лише кістки швів, на 4 черепах були присутні тільки кістки тім'ячків (9,1%), у будові ще 3 черепів (6,8%) мале місце одночасне поєднання шовних та тім'ячкових кісток. В цілому кістки швів виявлено на 12 черепах (27,3%), тім'ячкові кістки — на 7 черепах (15,9%), островкові кістки відсутні. Ці дані свідчать, що непостійні кістки черепа являють собою відносно поширений варіант анатомічної будови черепа на дослідженому антропологічному матеріалі. Черепа з одиничними непостійними кістками швів та додатковими кістками швів були досить розповсюдженим варіантом будови. Менш поширеними були черепа з численними непостійними кістками.

Ключові слова: варіантна анатомія, непостійні кістки черепа, кістки швів, тім'ячкові кістки, палеоантропологія.

Вступ. Дотепер одним із актуальних напрямків морфологічних досліджень є з'ясування особливостей типової і варіантної анатомічної будови органів і структур різних систем. Одним із джерел додаткової інформації щодо варіаційних ознак будови кісток скелета людини є проведення палеоантропологічних досліджень. У той же час однією з важливих проблем сучасної краніології є подальше вивчення індивідуальної анатомічної мінливості будови черепа з встановленням особливостей його форми, розмірів, положення та взаємовідношення різних анатомічних утворень. Зазначимо, що кісткова будова черепа людини характеризується різноманіттям варіаційних ознак, однією з яких є непостійній (додаткові) кістки черепа.

Непостійні кістки черепа являють собою додаткові кістки, що розташовуються між постійними (типовими) кістками черепа [1, 2, 3].

Відомий анатом Сперанський В. С. (1980) класифікував непостійні кістки черепа на три основні групи: кістки швів, кістки тім'ячок та острівцеві кістки [2]. В назвах цих груп додаткових кісток відображені місця їх локалізації у черепі. Кістки швів (*ossa suturalia*) містяться у швах черепа, що розташовані між постійними кістками. Кістки тім'ячок (*ossa fonticulorum*) знаходяться в місцях розташування тім'ячків. У більшості випадків вони можуть межувати з трьома чи більше типовими постійними кістками. Острівцеві кістки (*ossa insularia*) локалізуються усередині постійних кісток черепа [2, 3, 4].

Найчастіше поява додаткових кісток черепа пов'язана з відхиленнями в прояві генетичних відмінностей на рівні фенотипу. При цьому, за дослідженнями різних авторів, процеси які призводять до появи непостійних кісток та процеси, під впливом яких формується череп, є незалежними один від одного [4]. Закладка непостійних кісток черепа зазвичай відбувається у внутрішньоутробному періоді, а іноді після народження. Поява непостійних кісток зумовлена цілою низкою причин: генетичними факторами, деформацією та порушенням симетрії в анатомічній будові черепа, хронічним підвищенням внутрішньочерепного тиску, різними патологічними процесами [2, 6, 7, 8].

Мета дослідження – з'ясувати анатомічну мінливість непостійних кісток черепа людини на антропологічному матеріалі з могильника роменсько-давньоруської культури біля с. Ницаха Сумської області України, датованого IX-XIII століттями.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведено на 44 черепах людей зрілого віку різного ступеня збереження (на деяких з них зберігся тільки мозковий відділ, на окремих – зруйновано основу) з могильника роменсько-давньоруської культури біля с. Ницаха Сумської області, що в даний час зберігаються у остеологічній колекції кафедри анатомії людини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Основу методології дослідження становить ідентифікація та реєстрація наявних додаткових кісток черепа з подальшою статистичною обробкою отриманих результатів.

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. На досліджених черепах з могильника біля с. Ницаха кістки швів виявлено на 12 черепах (27,3%), кістки тім'ячок — на 7 черепах (15,9%).

Серед дослідженого остеологічного матеріалу найбільш поширеними серед кісток швів є додаткові кістки ламбдоподібного шва **(рис. 1).** Останні виявлено на 8 черепах (18,2%). У ламбдоподібному шві розміщувалося від 1 до 5 кісток. На 2 черепах (4,5%) виявлено множинні додаткові кістки, кількість яких коливалася від 10 до 17.

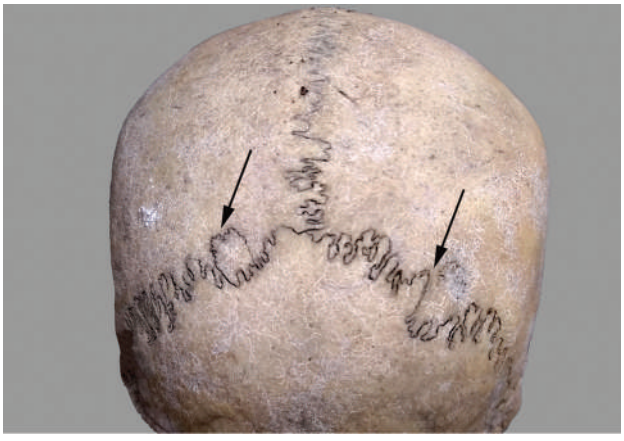

Рис. 1. Білатерально розташовані кістки ламбдоподібного шва

Кістки ламбдоподібного шва на досліджуваних черепах переважно видовженої, неправильної форми, або мали вигляд гребеня, рідше – округлої форми. У більшості випадків поздовжній розмір кісток ламбдоподібного шва коливався від 10,0 до 15,0 мм. У поодиноких випадках зустрічалися кістки ламбдоподібного шва більшого та меншого розміру. На 7 черепах (15,9% спостережень) розташування додаткових кісток у ділянці ламбдоподібного шва мало білатеральний характер. На одному черепі (2,3%) – одинична кістка, розміром 7,0×12,0 мм, знаходилася посередині правої частини ламбоподібного шва.

Кістки стрілового (сагітального) шва виявлено на 4 черепах (9,1%). У всіх випадках – це одиничні кістки видовженої або неправильної форми розмірами від 10,0×15,0 до 16,0×32,0 мм. Зокрема, одинична кістка, розміром 16,0×32,0 мм, виявлена у передній частині стрілового шва (**рис. 2**).

Рис. 2. Кістка стрілового шва

Кістки вінцевого шва виявлено на 3 черепах (6,8%). У першому випадку три дрібні, видовженої форми, кістки, висотою від 3,0 до 6,0 мм розташовувалися в правій половині шва. Дві з них мали видовжено-овальну форму, одна – видовжену неправильну форму. У другому спостереженні з кожного боку вінцевого шва розміщувалося по одній кістці. Лівобічна кістка вінцевого шва мала прямокутну форму та розміри 13,0×16,0 мм, у той час як правобічна кістка, розміром 7,0×11,0 мм, вирізнялася видовженою, наближеною до неправильного ромба, формою. На іншому черепі одинична кістка, розміром 3,0×6,0 мм, знаходилася в лівій половині вінцевого шва (**рис. 3**) та відрізнялася неправильною видовженою формою (більш округлою з фронтального боку та більш прямокутною з дорсального боку).

На одному черепі (2,3%) виявлено одиничну додаткову кістку, розміром 5,0×11,0 мм, що розташовувалася в ділянці правого тім'яно-соскоподібного шва. Останній властива видовжена неправильна форма.

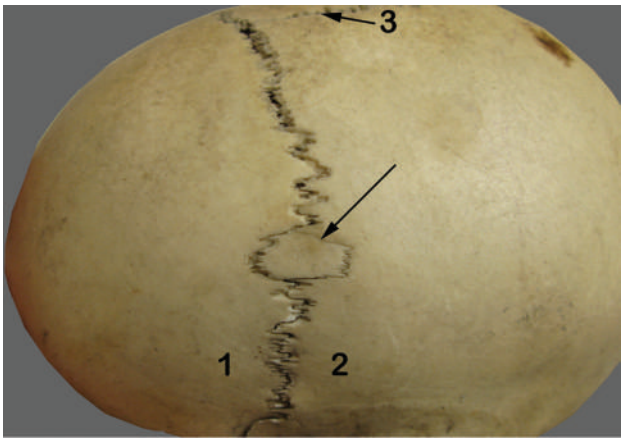

Рис. 3. Кістка вінцевого шва
Примітки: 1 – лобова кістка 2 – ліва тім'яна кістка; 3 – стріловий шов.

Також на одному черепі (2,3%) в ділянці правого потилично-соскоподібного шва знаходилася видовженої неправильної форми додаткова кістка, розміром 7,0×13,0 мм.

Зазначимо, що при дослідженні остеологічного матеріалу не було виявлено непостійних кісток в ділянці лускового шва.

На 5 черепах (11,4%) виявлено кістки, що розташовані між тім'яними та потиличною кісткою – в ділянці заднього тім'ячка **(рис. 4).**

Рис. 4. Кістка в ділянці заднього тім'ячка

На чотирьох черепах це були одиничні кістки трикутної, трапецієподібної або неправильної форми, розмірами від 6,0×13,0 мм до 18,0×26,0 мм. На одному черепі виявлено три кістки: дві більші кістки, неправильної форми, мали розміри 11,0×20,0 мм та 13,0×22,0 мм, а одна кістка, розміром 5,0×16,0 мм, вирізнялася різко видовженою формою.

На одному з досліджених черепів виявлено кістку в ділянці переднього тім'ячка. Остання притаманна видовжена у передньо-задньому напрямку, наближена до прямокутника, форма с нерівними «хвилястими» боками та досить великі розміри – 17,0×28,0 мм.

Додаткові кістки в ділянці соскоподібного тім'ячка виявлено на 2 черепах (4,5%). Розташування цих додаткових кісток в одному випадку було правобічним, в іншому – білатеральним. Кістки в ділянці соскоподібного тім'ячка мали видовжену та неправильну форми. Їх поздовжній розмір становив 6,0 й 19,0 мм.

При вивченні анатомічної мінливості непостійних кісток черепа на остеологічному матеріалі нами не виявлено міжтім'яних кісток, а також кісток в ділянці клиноподібного тім'ячка.

У цілому за результатами дослідження встановлено, що на вивченому остеологічному матеріалі непостійні кістки черепа були присутні в анатомічній будові 16 черепів з 44, що складає 36,4% від загальної кількості. У бідові 9 черепів (20,5%) малися лише кістки швів, на 4 черепах були присутні тільки кістки тім'ячків (9,1%), у будові ще 3 черепів (6,8%) мале місце одночасне поєднання шовних та тім'ячкових кісток. Острівцеві кістки на дослідженому остеологічному матеріалі відсутні. Нерідко непостійні кістки швів локалізувалися відразу в декількох швах черепа, або поєднувалися з кістками тім'ячок. Літературні ж данні свідчать, що непостійні кістки черепа серед представників різних сучасних популяцій зустрічаються з частотою від 20 до 67% [1, 5, 9].

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що черепа з одиничними непостійними кістками швів та додатковими кістками швів є досить розповсюдженим варіантом анатомічної будови серед остеологічних матеріалів з могильника біля с. Ницаха. Менш поширеним варіантом будови є черепа з численними непостійними кістками.

Висновки. При вивченні антропологічного матеріалу з могильника IX-XIII ст. біля с. Ницаха встановлено анатомічну мінливість додаткових кісток черепа. Непостійні кістки, як правило, мають невеликі розміри та розташовуються у задніх відділах черепа. Кістки швів виявлено у 27,3% випадків, кістки тім'ячок – у 15,9% спостережень.

Непостійні кістки швів можуть розміщуватися відразу в декількох швах черепа, або поєднуватися з кістками в ділянці тім'ячок.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати краніологічного дослідження доповнюють та розширюють існуючі уявлення про варіантну анатомію непостійних кісток черепа. Актуальним є подальше проведення досліджень щодо деталізації краніотопографічних особливостей

постійних та додаткових кісток черепа з урахуванням їх вікової та індивідуальної анатомічної мінливості. Продовження праці по вивченню додаткових кісток черепа, як одного з дискретно-варіаційних при знаків, дозволить внутрішньогрупові та міжгрупові мінливості, зокрема серед антропологічних матеріалів з різних могильників роменсько-давньоруської культури на території України.

References

1. Zaychenko AA, Zhurkin KI. Kosti shvov i rodnichkov svoda cherepa cheloveka [Bones of sutures and fontanelles of the human cranial vault]. *Saratovskiy nauchno meditsinskiy zhurnal*. 2017; 13(2): 209–12. [Russian]
2. Speranskiy VS, Zaychenko AI. *Forma i konstruktsiya cherepa* [The shape and design of the skull]. M: Meditsina; 1980. 280 s. [Russian]
3. Bennet KA. The etiology and geneties of Wormian bones. *American Journal of Physical Anthropology*. 1965; 23 (3): 255–60.
4. Carson EA. Maximum-likelihood variance components analysis of heritabilities of cranial nonmetric traits. *Human biology*. 2006; 78 (4): 383–402.
5. Himabindu A. An insight into Wormian bones. *International Journal of Scientific Research and Engineering Studies*. 2015; 2: 26–8.
6. Nikolova SY, Toneva DH. Incidences of anterior fontanel bone in cranial series from Bulgaria. *Journal of Bioscience and Biotechnology* 2014; (special edition): 145–7.
7. Samson TD, Beals SP, Rekate HL. Massive wormian bone at the cranial apex: identification, correction and outcome. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2008; 19(1); 96–100.
8. Semler O, Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. Wormian bones in osteogenesis imperfecta: correlation to clinical findings and genotype. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2010; 152A(7): 1681–7.
9. Radha KA, Sudagar M, Duraipandian K, Sundaravadhanam KVK. The study of wormian bones in South Indian population. *International journal of medical and applied sciences*. 2014; 3(3): 1–4.

УДК 611.714/.716

НЕПОСТОЯННЫЕ КОСТИ ЧЕРЕПА ЧЕЛОВЕКА НА АНТРОПОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ МОГИЛЬНИКА IX-XIII ВЕКОВ У с. НИЦАХА

Полстяной А. А.

Резюме. Современное развитие анатомии человека как науки, по-прежнему характеризуется необходимостью изучения вариантной анатомии различных структур, в том числе на ископаемом остеологическом материале. С точки зрения современной краниологии вопрос индивидуальная анатомическая изменчивость черепа человека в сочетании с вариативными характеристиками размеров, форм, положения и взаимосвязи различных частей в его структуре является актуальным, поскольку анатомическое строение костей черепа отличается выраженной индивидуальной изменчивостью различных признаков. Одним из них являются непостоянные (дополнительные) кости черепа, которые обычно когут располагаться между типичными, главным образом в швах и на месте родничков. В ходе исследования изучена вариантная анатомия непостоянных костей черепа человеческого скелета на остеологических материалах из могильника роменско-древнерусской культуры (IX-XIII вв.) у села Ницаха Сумской области Украины. Исследование проходило на 44 черепах различной степени сохранности, входящих в остеологическую коллекцию кафедры анатомии человека Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина.

По результатам исследования установлено, что на изученном остеологические материале непостоянные кости черепа присутствовали в анатомическом строении 16 черепов из 44, что составляет 36,4% от общего количества. В строении 9 черепов (20,5%) имелись только кости швов, на 4 черепах присутствовали только кости родничков (9,1%), в строении еще 3 черепов (6,8%) имело место одновременное сочетание шовных и родничковых костей. В целом шовные кости присутствовали на 12 черепах (27,3%), родничковые кости — на 7 черепах (15,9%), островковые кости не были обнаружены. Эти данные свидетельствуют, что непостоянные кости черепа являются относительно распространённым вариантом строения черепов на исследованном антропологическом материале.

Ключевые слова: вариантная анатомия, непостоянные кости черепа, кости швов, темечковые кости, палеоантропология.

UDC 611.714/.716

Inconstant Bones of the Human Skull on the Anthropological Materials from the Grave Field of IX–XIII Centuries near Nitsakha Village

Polstyanoi A. A.

Abstract. The modern human anatomy is characterized by the need to study the variant anatomy of various structures, including fossil osteological materials. From the point of view of modern craniology, the issue of individual anatomical variability of the skull in combination with the characteristics of the size, shape, position and relationship of the various parts in its structure is relevant, since the structure of the skull bones differs in the expressed individual variability of different characteristics, such as inconstant bones of the skull.

The purpose of the work was to study the variant anatomy of inconstant bones of the human skull on the anthropological materials from the grave field of IX-XIII century near the Nitsakha village (Ukraine).

Material and methods. The research was carried out on 44 skulls of adults which are currently stored in the osteological collection of the Department of Human Anatomy of the V. N. Karazin Kharkiv National University.

Results and discussion. The sutural bones were presented in structure of 12 skulls (27,3%), the fontanel bones were presented in 7 skulls (15,9%). Insular bones were not present in the studied material. Inconstant bones are often placed in several sutures at once or were combined with a fontanel bones. The most common among the sutural bones were the bones of the lambdoid suture. It was represented in 8 skulls (18.2%). The lambdoid suture contained from 1 to 5 bones. Multiple bones (10-17) were present in 2 skulls (4,5%). The bones of the sagittal suture were present in 4 skulls (9.1%). In all cases, these were single relatively large bones of elongated or irregular shape up to 32 mm in size. In all cases, these were single bones of elongated or irregular shape. Coronal suture bones were present in 3 skulls (6.8%). The bone located in the parieto-mastoid suture was present on 1 skull (2.3%). Inconstant bones of the squamosal suture were not found. Among fontanel bones the most common were the bones of the occipital fontanel (5 skulls, 11,4%). The bones of the frontal fontanel were present on 1 skull. It was an extra bone of quite large size (17×28 mm). The bones of the mastoid fontanel were found on 2 skulls (4.5%). The bones of the sphenoid fontanel, as well as the interosseous bones, were not represented on the osteological material studied.

Conclusion. The research allowed to study variant anatomy and individual features of the inconstant bones of the skull on anthropological materials from grave field (IX-XIII centuries) near the Nitsakha village (Ukraine). The results showed that inconstant bones of the skull were a common variant of the skull anatomy among the studied osteological materials.

Keywords: variant anatomy, inconstant bones of the skull, sutural bones, fontanel bones, paleoanthropology.

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.

Стаття надійшла 20.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.140
УДК 611.714/.716

Полстяной А. О., Прохорчук Р. М.

ВАРІАНТНА АНАТОМІЯ НЕПОСТІЙНИХ КІСТОК ЧЕРЕПА ЛЮДИНИ З IV ВЕРХНЬО-САЛТІВСЬКОГО МОГИЛЬНИКА

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

andreypolstyanoj@karazin.ua

В останні роки в тенденціях розвитку вітчизняної та зарубіжної антропології сталися певні зміни. Разом з тим, дослідження кісткових останків сучасних і викопних популяцій людини завжди мало велику значимість для антропологічної науки, вносячи свій внесок у вивчення різних її напрямків. Вивчення взаємозв'язку мінливості остеологічних ознак дозволяє охарактеризувати структурний тип групи індивідів, а також порівняти міжгрупові та внутрішньогрупові мінливості. Вивчення питання варіантної анатомії та особливостей окремих анатомічних утворень, їх топографії з позицій макроскопічного погляду також вважається актуальним. Важливими залишаються закономірності мінливості та розподілу частот дискретно-варіаційних ознак в розрізі варіантної анатомії. До цих ознак відносяться й непостійній (додаткові) кістки черепа, які у разі їх наявності зазвичай є розташованими між звичайними кістками черепа людини.

У дослідженні вивчалася варіантна анатомія непостійних кісток черепа на остеологічному матеріалі людей, похованих у Верхньо-Салтівському могильнику IV, що розташований на території Харківської області України. Вивчення проводилося на 38 черепах дорослих людей, які в даний час входять до складу остеологічної колекції кафедри анатомії людини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. На дослідженому остеологічному матеріалі шовні кістки були присутні на 12 черепах (31,6%), тім'ячкові кістки – на 7 черепах (18,4%), островкові кістки були відсутні. Ці дані свідчать, що непостійні кістки черепа являють собою відносно поширений варіант будови черепа на дослідженому антропологічному матеріалі.

Ключові слова: варіантна анатомія, непостійні кістки черепа, салтівська культура, палеоантропологія.

Вступ. Під комплексом Верхньо-Салтівських могильників (друга половина VIII – перша половина IX ст.) розглядаються городище із залишками земляних та кам'яних оборонних споруд у с. Верхній Салтів на території Харківської області, великий катакомбний могильник, розташований по схилах ярів на високому правому березі Сіверського Дінця (зараз Печенізького водосховища) [1]. Він складається з чотирьох катакомбних могильників (ВСМ–I, ВСМ–II, ВСМ–III, ВСМ–IV). Комплекс розроблявся протягом багатьох років починаючи с кінця XIX століття. Роботи проводилися багатьма дослідниками, зокрема В. Л. Бабенко, А. М. Покровським, А. С. Федоровським, Н. Є. Макаренко. Однак комплекс Верхньо-Салтівських могильників при цьому вивчався головним чином з археологічного боку [1, 2].

Першою та єдиною спробою провести антропологічне дослідження черепів з Верхньо-Салтівських могильників можливо вважати працю «Черепа з Верхньо–Салтівського могильника» за авторством Г. І. Чучукало, яка було проведена в 1923 році під керівництвом проф. Л. П. Ніколаєва та опублікована в 1926 році. В цій роботі були досліджені лише загальні морфометричні та остеометричні ознаки на 44 черепах [3]. Знайти більш пізні або сучасні праці, присвячені вивченню остеологічних матеріалів з Салтівських могильників авторам статті не вдалося.

Дослідження варіантної анатомії людини є актуальним напрямком сучасної морфології. Ще В. Н. Шевкуненко (1935) вважав, що відсутність вказівок на індивідуальну мінливість в описі частини тіла або органу різко знижує його теоретичну та практичну значимість.

В даний час значення варіантної анатомії підвищується. Тому вивчення особливостей варіантної анатомії, як невід'ємної частини палеоантропологічних досліджень, являє собою надзвичайно важливе джерело додаткової інформації щодо дискретно-варіаційних ознак анатомічної будови кісток людини. Однією з цих ознак будови черепа є наявність непостійних кісток, що розташовуються між звичайними постійними кістками [4, 5, 6, 7]. За Сперанським В. С. та Зайченко А. І. (1980) їх поділяють на 3 групи: шовні (*ossa suturalia*), тім`ячкові (*ossa fonticulorum*), островкові (*ossa insularia*) [8]. Назви груп відображають місця їх локалізації у будові черепа [6, 9].

Метою дослідження було визначення особливостей варіантної анатомії непостійних кісток

черепа людини на остеологічних матеріалах з Верхньо-Салтівського могильника IV (ВСМ-IV).

Матеріал та методи дослідження. Дослідження виконано на 38 черепах дорослих людей різного ступеня збереження, що були добуті в 1996 році з ВСМ-IV, та в даний час входять до складу остеологічної колекції кафедри анатомії людини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Основу методології дослідження становить ідентифікація та реєстрація дискретно-варіаційних ознак (наявність різних типів додаткових кісток черепа) з подальшою статистичною обробкою отриманих результатів з метою визначення частот наявності згаданих ознак у цій популяції.

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. На досліджених остеологічних матеріалах з ВСМ-IV на 12 черепах (31,6%) були присутні шовні непостійні кістки, на 7 черепах (18,4%) – тім'ячкові непостійні кістки. Островкові непостійні кістки були відсутні. На багатьох черепах шовні непостійні кістки розташовувалися відразу в декількох швах або ж були у поєднанні з тім'ячковими кістками.

Додаткові кістки ламбдоподібного шва на вивченому остеологічному матеріалі були найбільш поширеним варіантом будови серед усіх шовних кісток (**рис. 1**).

Рис. 1. Одинична кістка у правій частині ламбдоподібного шва

Додаткові кістки ламбдоподібного шва були присутні у будові 8 черепів (21%). У шві містилося від 1 до 5 кісток, що характеризувалися витягнутою, гребенеподібною або неправильною формою. Розміри кісток становили в межах 5-19 мм. Додаткові кістки ламбдоподібного шва на 5 черепах (13,1%) розташовувалися білатерально, на 2 черепах (5,3%) – тільки з лівого боку, на 1 черепі (2,6%) – тільки з правого боку.

Додаткова кістка сагітального шва наявна в будові 1 черепа (2,6%). Це поодинока втрачена кістка витягнутої неправильної форми розмірами 16×33 мм. Вона розташовувалась у передній частині сагітального шва та поєднувалася з повним метопічним (лобовим) швом (**рис. 2**).

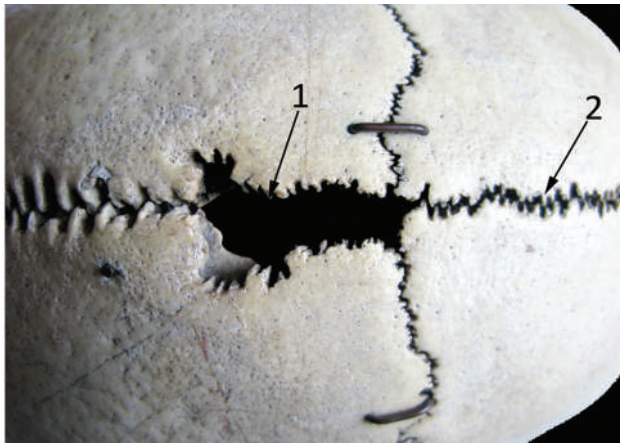

Рис. 2. Поєднання одиничної додаткової кістки (втрачена) у передній частині сагітального шва (1) з повним метопічним (лобовим) швом ((2)

Кістки вінцевого шва були у будові 3 черепів (6,8%). На першому з них з кожного боку шва містилося по одинарній кістці. Лівобічна кістка вирізнялася більш прямокутною формою й мала розміри 11х15 мм, лівобічна кістка характеризувалася витягнутою формою неправильного ромба, її розміри становили 7х11 мм (**рис. 3**).

Рис. 3. Білатерально розташовані кістки вінцевого шва

На іншому черепі кістка вінцевого шва була одиничною, вирізнялася неправильною витягнутою формою, мала розміри 4×10 мм, та знаходилася в правій половині вінцевого шва. На двох інших

черепах кістки були поодинокими, мали однобічне розташування у лівій частині шва. У обох мали неправильну, відносно витягнуту форму з нерівними краями. Їх розміри були 6х11 мм та 5х9 мм відповідно.

Кістки потилично-соскоподібного, тім'яно-соскоподібного та лускатого швів були відсутні на дослідженому остеологічному матеріалі.

Тім'ячкові кістки на черепах з ВСМ-IV найчастіше розміщувалися на місці потиличного тім'ячка. Кістки потиличного тім'ячка були присутні на 4 черепах (10,5%). Ці кістки були поодинокими, вирізнялися трикутною, чотирикутною або неправильною формою. Їх розміри становили від 9×20 мм до 26×35 мм (**рис. 4**).

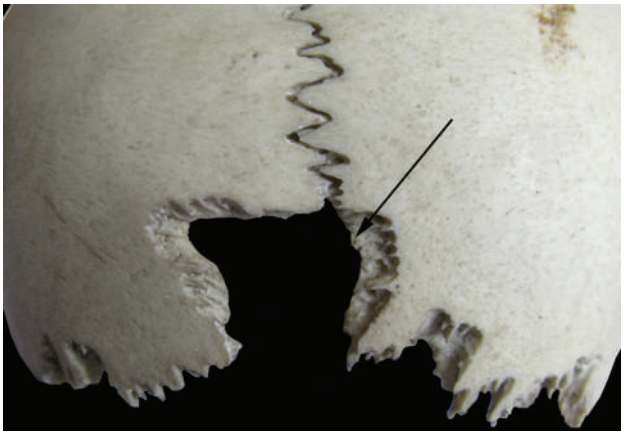

Рис. 4. Місце розташування втраченої кістки потиличного тім'ячка

На одному з черепів кіста була подвійною та мала загальні розміри 18х18 мм.

Тім'ячкові кістки соскоподібного тім'ячка були з на 3 черепах (7,9%), вирізнялися витягнутою або неправильною формою. Розміри кісток становили 7–20 мм. На 1 черепі (2,6%) розташування цих додаткових кісток було лівобічним, а на інших 2 черепах (5,3%) – білатеральним.

Кістка лобного тім'ячка була знайдена на 1 черепі (2,6%). Це була велика додаткова кістка з розмірами 13×20 мм, що мала видовжену у передньозадньому напрямку форму близьку до прямокутника с нерівними «хвилястими» боками.

Кістки клиноподібного тім'ячка не були знайдені на вивчених черепах. Міжтім'яні кістки також не були представлені на вивченому остеологічному матеріалі.

В цілому на дослідженому остеологічному матеріалі з ВСМ-IV непостійні кістки черепа були присутні в будові 14 черепів з 38 вивчених, що становить 36,8% від загальної кількості. На 6 черепах (15,8%) були присутні лише шовні кістки, на 2 черепах – лише тим'ячкові кістки (5,3%), у решті випадків – 6 черепів (15,8%) мали в будові поєднання шовних та тім'ячкових кісток.

Згідно ж з літературним даними додаткові непостійні кістки черепа людини різноманітної локалізації в різних сучасних популяціях зустрічаються з частотою 20–67% [4, 5, 6, 7]. За літературними даними найчастіше поява додаткових кісток черепа пов'язана з відхиленнями в прояві генетичних відмінностей на рівні фенотипу. При цьому, за дослідженнями різних авторів, процеси які призводять до появи непостійних кісток та процеси, під впливом яких формується череп, є незалежними один від одного [4].

Результати наших досліджень показують, що черепа з одиничними додатковими кістками є досить розповсюдженим варіантом будови. Набагато менш поширеним варіантом анатомічної будови були черепа з множинним вставними кістками, а також з додатковими кістками особливо великих розмірів. Цікавим можна вважати виявлений випадок поєднання на одному з черепів особливо великої додаткової кістки сагітального шва з іншими дискретно-варіаційними ознаками у вигляді наявного повного метопічного (лобного) шва (*sutura frontalis* s. *sutura metopica*) (**рис. 2**), та кісткою потиличного тім'ячка достатньо великого розміру.

При порівнянні з попереднім дослідженням автора статті додаткових кісток черепа на антропологічних матеріалах з іншого могильника також салтівської культури, але розташованого у с. Нова (Червона) Гусарівка [9], мають місце деякі відмінності. В цілому додаткові кістки на остеологічних матеріалах могильника у с. Нова (Червона) Гусарівка є більш поширеним варіантом будови черепа. Так серед досліджених 52 черепів шовні кістки були виявлені в 25 черепах (48%), тім'ячкові кістки – в 8 черепах (15,4%), у будові 2 черепів (3,8%) була міжтім'яна кістка [9]. У той же час на антропологічних матеріалах обох могильників, як правило, непостійні шовні кістки мали невеликі розміри та розташовувалися переважно в задніх відділах черепа (переважно у ламбдоподібному шві), нерідко відразу в декількох швах, а також часто поєднувалися з тім'яними кістки.

Висновки. Таким чином, при дослідженні краніологічного матеріалу поховання ВСМ-IV виявлені відносно численні та різноманітні дискретно-варіаційні ознаки, які морфологічно були представлені непостійними кістками черепу, що були в будові 14 черепів (36,8%). Для порівняння в сучасних популяціях частота цієї ознаки становить 20–67%

Серед непостійних кісток в залежності від локалізації і формування виділимо шовні та тім'ячкові. Частота зустрічальності шовних кісток становила 31,6%, тім'ячкових – 18,4%

Додаткові кістки у переважній більшості випадків характеризувалися невеликими розмірами та розташуванням головним чином в задніх відділах черепа (в ламбдоподібному шві). Черепа з одинарними непостійними шовними кістками на досліджуваному антропологічному матеріалі з ВСМ-IV були досить звичними. Рідше шовні кістки були одночасно в декількох швах або\чи поєднувалися з тім'ячковими додатковими кістками. Черепа з множинними додатковими кістками на вивченому антропологічному матеріалі були представлені вкрай рідко.

Отже, отримані дані доповнюють наявні скудні відомості про варіантну анатомію в цілому та додаткових кісток черепа зокрема, на антропологічних матеріалах з могильника ВСМ-IV.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати проведеного остеологічного дослідження розширюють та доповнюють існуючі данні щодо варіантної анатомії непостійних кісток черепа. Подальше вивчення цього дискретно-варіаційного признаку та його мінливості на краніологічних матеріалах ВСМ-IV з інших остеологічних колекцій дозволить більш повно охарактеризувати структурний тип групи індивідів, а також порівняти міжгрупові та внутрішньогрупові мінливості, зокрема серед антропологічних матеріалів з різних могильників салтівської культури на території Східної України. Крім того, відновлення морфологічних характеристик за остеометричними ознаками на індивідуальному рівні має практичну значимість в археоантропологічній реконструкції. Також отримані результати можуть бути затребувані при подальшому вивчення індивідуальної мінливості будови черепа людини.

References

1. Aksenov VS. Starosaltovskyy katakombnyy mohyl'nyk [Starosaltovsky catacomb burial ground]. *Vita antigua*. 1999; 2: 137–49. [Russian]
2. Koloda VV. Issledovaniye rannesrednevekovykh katakombnykh pogrebeniy bliz s. Verkhniy Saltov [A study of early medieval catacomb burials near Verkhniy Saltov]. *Khazarskiy al'manakh*. 2004; 3: 213–41. [Russian]
3. Chuchukalo HI. Cherepa iz Verkhne-Saltovskogo mogil'nika [Skulls from the Verkhniy Saltov burial ground]. *Trudy Ukrainskogo Psikho-nevrologicheskogo Instituta. Materialy po antropologii Ukrainy. Sbornik vtoroy*. 1926; 11 (2). [Russian]
4. Zaychenko AA, Zhurkin KI. Kosti shvov i rodnichkov svoda cherepa cheloveka [Bones of sutures and fontanelles of the human cranial vault]. *Saratovskiy nauchno meditsinskiy zhurnal*. 2017; 13(2): 209–12. [Russian]
5. Grimme H. Gibt es einezer Zusammenhag zwischen Hirns-schadelproportionen und Nahtknochenhaufgkeit? *Biol Racsh*. 1974; 12(1): 63–4.
6. Himabindu A. An insight into Wormian bones. *International Journal of Scientific Research and Engineering Studies*. 2015; 2: 26–8.
7. Samson TD, Beals SP, Rekate HL. Massive wormian bone at the cranial apex: identification, correction and outcome. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2008; 19(1); 96–100.
8. Speranskiy VS, Zaychenko AI. *Forma i konstruktsiya cherepa* [The shape and design of the skull]. M: Meditsina; 1980. 280 s. [Russian]
9. Polstyanoy AO, Fedorchenko MO. Nepostiyni kistky cherepa lyudyny na antropolohichnomu materiali mohyl'nyka saltivs'koyi kul'tury u c. Nova (Chervona) Husarivka [Inconstant Bones of the Human Skull on the Anthropological Materials from the Saltovo-Mayaki Culture Grave Field near Nova (Chervona) Gusarovka Village]. *Ukrayins'kyy zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*. 2018; 7(16): 43–7. [Ukrainian] DOI: 10.26693/jmbs03.07.043

УДК 611.714/.716

ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ НЕПОСТОЯННЫХ КОСТЕЙ ЧЕРЕПА ЛЮДЕЙ ИЗ IV ВЕРХНЕ-САЛТОВСКОГО МОГИЛЬНИКА

Полстяной А. А., Прохорчук Р. Н.

Резюме. Исследования костных останков современных и ископаемых популяций человека всегда имело большую значимость для антропологии, что вносило вклад в изучение ее различных направлений. Изучение взаимосвязи изменчивости остеологических признаков позволяет охарактеризовать структурный тип группы индивидов, а также сравнить межгрупповую и внутригрупповую изменчивость. Изучение вопроса вариантной анатомии и анатомических особенностей отдельных анатомических образований, их вариантной анатомии и топографии с позиций макроскопического точки зрения в современной анатомии также считается актуальным. Важными остаются закономерности изменчивости и распределения частот дискретно-вариационных признаков в разрезе вариантной анатомии. К этим признакам относятся и непостоянные (дополнительные) кости черепа, которые в случае их наличия, обычно расположены между обычными костями черепа человека.

В исследовании изучалась вариантная анатомия непостоянных костей черепа на остеологические материале людей, похороненных в Верхне-Салтовском могильнике IV, который расположен на территории

Харьковской области Украины. Исследование проводилось на 38 черепах взрослых людей разной степени сохранности, которые в настоящее время входят в состав остеологические коллекции кафедры анатомии человека Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина. Таким образом, на краниологическом материале ВСМ-IV обнаружены относительно многочисленные и разнообразные дискретно-вариационные признаки, морфологически представленные непостоянными костями черепа, присутствовавшими в строении 14 черепов (36,8%). В современных популяциях частота этого признака составляет 20-67%. На исследованном материале частота встречаемости шовных костей составила 31,6%, родничковых – 18,4% Полученные результаты могут быть востребованы при дальнейшем изучении индивидуальной изменчивости строения черепа человека, а также при восстановлении морфологических характеристик по остеометрическим признакам, что имеет практическую значимость в археоантропологической реконструкции.

Ключевые слова: вариантная анатомия, непостоянные кости черепа, салтовская культура, палеоантропология.

UDC 611.714/.716

Variant Anatomy of Inconstant Bones of the Human Skull from the IV Verhniy-Saltov Grave Field

Polstyanoi A. A, Prokhorchuk R. N.

Abstract. The studying of bone remains of modern and fossil populations has always been of great importance to anthropological science, contributing to the study of its various directions. Studying the interplay of osteological features variability allows to characterize the structural type of a group of individuals, as well as to compare intergroup and intragroup variability. The regularities of variability and frequency distribution of variation features in the section of variant anatomy remain important. These features include the inconsistent bones of the skull.

The purpose of the work was to study the variant anatomy ofinconstant bones of the human skull on the anthropological materials from the IV Verhniy- Saltov grave field (Ukraine).

Material and methods. The research was carried out on 38 skulls currently stored in the Department of Human Anatomy of the V. N. Karazin Kharkiv National University.

Results and discussion. 12 skulls (31.5%) had sutural bones, 7 skulls (18.4%) had fontanel bone. Insular bones weren`t present. Inconstant bones were often located in several sutures at once or were combined with a fontanel. The bones of the lambdoid suture were the most common variant of the skull structure. They are present in 8 skulls (21%). The sutura contained 1-5 bones, characterized by elongated, comb-shaped or irregular shape. The bone of the sagittal suture was present in 1 skull (2.6%). It was a single lost bone of an elongated irregular form with size 16×33 mm. It combined with a full metopic (frontal) suture. The bones of the coronal suture were present on 3 skulls (6.8%). The bones of the occipito-mastoid, parieto-mastoid and squamosal sutures were not represented. The fontanel bones on the skulls were most often located in the place of the occipital fontanel. It was present in 4 skulls (10.5%) single, with triangular, quadrangular or irregular shape, sized from 9×20 mm till26 ×35 mm. The bones of parietal fontanel were found in 3 skulls (7.9%), with elongated or irregular shape. Bone sizes were 7-20 mm. The bone of the frontal fontanel was found in 1 skull (2.6%). It was a large bone 13×20 mm, with elongated shape. As well as the interosseous bones, the bones of the sphenoid fontanel and mastoid fontanel were not represented on the osteological material.

Conclusion. Thus, the study of craniological material revealed relatively numerous and various discrete-variational features, which were morphologically represented by inconstant skull bones, which were in the structure of 14 skulls (36.8%). For comparison, in modern populations the frequency of this trait is 20-67% The frequency of the sutural bones was 31.6% fontanel bones frequency was 18.4% The obtained results of the craniological study extend and supplement the existing data on the variant anatomy of the inconstant skull bones. Further study of the interrelation of osteological features variability allows us to characterize the structural type of a group of individuals and to compare intergroup and intragroup variability. The restoration of morphological characteristics by osteometric features at the individual level has practical importance in archaeoanthropological reconstruction.

Keywords: variant anatomy, inconstant bones of the skull, Saltov culture, paleoanthropology.

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.

Стаття надійшла 20.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.145
УДК 599.323.4:577.125:612.821.014.44]:57.081

Соболевская И. С., Мяделец О. Д., Яроцкая Н. Н.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У КРЫС ПРИ ТЕМНОВОЙ ДЕПРИВАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

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

irinabelikovavgmu@yandex.ru

Цель исследования – изучить динамику показателей липидного обмена у белых крыс-самцов при темновой депривации.

В экспериментах были использованы 40 белых беспородных крыс-самцов с массой тела 170-220 граммов. Подопытные животные были разделены на 2 группы: животные, находящиеся в условиях стандартного фиксированного освещения (12 ч свет/12 ч темнота); животные с моделированием темновой депривации в условиях круглосуточного освещения (24 ч свет). В сыворотки крови определяли концентрации холестерола, триацилглицеролов, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, общих фосфолипидов.

На 7-е сут темновой депривации у крыс отмечались изменения липидного состава сыворотки крови за счет повышения концентрации триацилглицеролов в 1,61 раза и общих фосфолипидов в 1,94 раза. Изменений в концентрации общего холестерола и его фракций выявлено не было. На 14-е сут действия постоянным светом у животных отмечалось резкое возрастание концентраций общего холестерола в 1,23 раза и липопротеинов низкой плотности в 2,18 раза, тогда как концентрация липопротеинов высокой плотности статистически не отличался от показателей интактной группы. Концентрация общих фосфолипидов оставалось повышенной по сравнению с интактными животными в 1,42 раза. На 21-е сутки моделирования десинхроноза изменения затрагивали уже все изучаемые показатели липидного обмена (увеличивались концентрации общего холестерола в 1,33 раза, липопротеинов высокой плотности – в 1,3 раза, липопротеинов низкой плотности в 1,18 раза и триацилглицеролов в 1,35 раза по сравнению с контрольной группой).

Длительная темновая депривация приводит к нарушению липидного профиля сыворотки крови крыс (дислипопротеинемии); наблюдается возрастание концентраций общего холестерола в 1,33 раза, триацилглицеролов – в 1,62 раза, липопротеинов низкой плотности – в 1,2 раза, общих фосфолипидов – в 1,15 раза. Выраженность изменений концентрации общего холестерола, триацилглицеролов, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности и общих фосфолипидов нарастает в зависимости от продолжительности эксперимента.

Ключевые слова: темновая депривация, десинхроноз, липиды, сыворотка, крыса.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках задания ГПНИ Республики Беларусь на 2019-2020 гг. «Оценить воздействие экспериментального десинхроноза на морфофункциональные и молекулярно-генетические показатели липидного обмена в общем покрове».

Введение. На протяжении многих веков у человека и животных складывался специфический стереотип цикличности физиологических процессов, называемый биологическими ритмами. В организме человека и животных клетки, ткани и органы на протяжении суток функционируют со свойственной им периодичностью, при этом существует тесная взаимосвязь между системой синхронизации и процессами регулирования обмена веществ и энергии (метаболическими циркадными ритмами). Учитывая тот факт, что среда обитания человека стремительно меняется под влиянием достижений научно-технического прогресса, главный внешний синхронизатор всей циркадной системы – свет – в настоящее время не подвержен суточным колебаниям, и освещение присутствует в нашей жизни практически постоянно. При этом постоянное или длительное воздействие искусственного освещения способствует тому, что в организме разрушается циклическая система и возникает «автономный конфуз» (одновременная работа симпатической и парасимпатической систем), а также под действием постоянного света происходит уменьшение выработки гормона мелатонина. Все это, в конечном итоге, приводит к нарушению процессов метаболизма на клеточном, тканевом и органном

уровнях путем влияния (прямо или опосредованно) на большинство систем организма человека и животных – нервную, сердечно-сосудистую, эндокринную, пищеварительную и иммунную [1, 2, 3, 4, 5].

При этом многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что одним из основных звеньев в развитии дезадаптационных нарушений при разрушении нормальных биоритмов (хронодеструкции) являются изменения со стороны липидного обмена. Нарушения циркадного поведения приводят к изменению количества потребляемой пищи, повышению уровня продуктов перекисного окисления липидов, снижению липидного обмена и уровня глюкозы, а также к сдвигу гормональных сигналов, отвечающих за чувство насыщения [2], а это, в свою очередь, способствует развитию метаболических заболеваний – ожирения, артериальной гипертензии и сахарного диабета II типа [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

Цель исследования — изучить динамику показателей липидного обмена у белых крыс-самцов при темновой депривации.

Материалы и методы исследования. В экспериментах были использованы 40 белых беспородных крыс-самцов с массой тела 170–220 граммов (в возрасте 3 месяцев). Выбор животных продиктован особенностями выбранного методологического подхода к решению поставленных цели и задач. Животные содержались в стандартных условиях вивария УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Все манипуляции с животными проводились в соответствии с требованиями гуманного обращения с экспериментальными животными, содержащиеся в методических указаниях «Положение о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе УО «Витебский государственный медицинский университет» и мерах по реализации требований биомедицинской этики» - 2010.

Постановка экспериментального исследования с использованием лабораторных животных соответствует рекомендациям Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals for Experimental and Other Scientific Purposes: Strasbourg, Council of Europe, 51 pp; 18.03.1986), Директиве Совета ЕЭС от 24.11.1986 (Council Directive on the Approximation of Laws, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Regarding the Protection of Animal Used for Experimental and Other Scientific Purposes) и рекомендациям FELASA Working Group Report (1994-1996), ТКП 125- 2008.

Подопытные животные в соответствии со схемой эксперимента случайным образом были разделены на 2 группы:

Группа 1 − интактная (n=10) – животные, находящиеся в условиях стандартного фиксированного освещения (12 ч свет/12 ч темнота);

Группа 2 – животные с моделированием темновой депривации в условиях круглосуточного освещения (24 ч свет), n=30.

Для изучения динамики метаболических изменений в сыворотке крови животных выводят из эксперимента поэтапно (через 7, 14 и 21 сутки от начала опыта) путем декапитации в состоянии кратковременного эфирного наркоза.

Концентрации холестерола (ХС) и триацилглицеролов (ТАГ) в сыворотке крови крыс определяли с помощью реагентов АнализХ (Республика Беларусь) на спектрофлуориметре Солар СМ2203 (ЗАО Солар, РБ) при длине волны 500 нм согласно инструкции.

Концентрацию липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови крыс проводили также с помощью реагентов АнализХ на спектрофлуориметре Солар СМ2203 при длине волны 500 нм после предварительного осаждения липопротеиновых фракций низкой плотности.

Оценку фракций липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови крыс осуществляли и использованием формулы Фривальда после предварительного определения концентраций холестерола, триацилглицеролов, липопротеинов высокой плотности по формуле: ЛПНП = ХС – ЛПВП – (ТАГ/2,2**),** где ХС – концентрация холестерола, ЛПВП – концентрация холестерола липопротеинов высокой плотности, ТАГ – концентрация триацилглицеролов.

Определение концентрации общих фосфолипидов (ОФЛ) в сыворотке крови крыс проводили с помощью метода, описанного В.С. Камышниковым. Метод основан на определении неорганического фосфата, концентрация которого прямо пропорциональна содержанию общих фосфолипидов. Измерение содержания неорганического фосфата проводили с помощью реакции с молибдатом аммония после предварительного кислотного гидролиза пробы.

Всю статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.0. Рассчитывали среднюю (M), медиану (Me), размах (Min−Max), межквартильный интервал (15-й и 85-й процентили), а также 95% доверительный интервал (ДИ, CI) для медианы и средней. Результаты в тексте отображали в виде средней и ДИ (M (95% CI).

Для проверки достоверности различий в независимых группах использовали U-тест Манна-

Уитни (Mann-Whitney) с учетом поправки Бонферрони или дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA), а в зависимых группах применяли W-критерий Уилкоксона (Wilcoxon). Различия считали достоверными при уровне значимости менее 0,05 (p<0,05).

Результаты исследования и их обсуждение. Как хорошо видно из **таблицы 1**, на 7-е сутки темновой депривации у крыс отмечались изменения липидного состава сыворотки крови за счет повышения концентрации триацилглицеролов (ТАГ) в 1,61 раза (p=0,0019) и общих фосфолипидов (ОФЛ) в 1,94 раза (p=0,0002). Такое резкое их повышение ТАГ и ОФЛ в начале эксперимента можно объяснить активизацией экстренных адаптационных механизмов, мобилизация резервов организма, которые заключаются в предупреждении накопления ТАГ в печени в ответ на стресс, вызванный постоянным освещением. При этом концентрация ОФЛ резко повышается, вероятнее всего, за счет того, что при темновой депривации увеличивается поведенческая и двигательная активность животных, что должно привести к изнашиванию и гибели более значительного числа клеток.

На этом сроке исследования статистически значимых изменений в концентрации общего холестерола (ОХ) и его фракций выявлено не было (p>0,05).

Через 14 суток действия постоянным светом у животных отмечалось резкое возрастание концентраций ОХ в 1,23 раза (p=0,0041) и ЛПНП в 2,18 раза (p=0,0065), тогда как концентрация антиатерогенных ЛПВП статистически не отличался от показателей интактной группы. Описанные изменения связаны в первую очередь с увеличением уровня ОХ за счет фракции ЛПНП, что, вероятно, может быть обусловлено накоплением продуктов перекисного окисления липидов в липопротеинах, последующем нарушением распределения холестерола и изменением взаимодействий липопротеинов с клеточными рецепторами, а также угнетением процесса выведения холестерола из организма при стрессе, вызванном хронодеструкцией.

При этом концентрация ТАГ в сыворотке крови на 14-е сутки исследования достоверно снижался до значений нормы (**табл. 1**). Это может свидетельствовать о том, что за счет данного субстрата организм крыс пытается компенсировать энергозатраты, которые необходимы для адаптации при затяжном воздействии экстремального фактора, что, в свою очередь, способствует поддержанию нормальной работоспособности клеток, тканей и органов в новых условиях среды.

Концентрация ОФЛ на данном этапе эксперимента по-прежнему оставалось повышенным по сравнению с интактными животными в 1,42 раза (p=0,0065). Однако стоит отметить, что по сравнению с данными 7-и суток этот показатель снижался на 27% (p=0,0005).

На 21-е сутки моделирования десинхроноза изменения затрагивали уже все изучаемые показатели липидного обмена. Как хорошо видно из **таблицы 1**, на данном сроке исследования значительно увеличивались концентрации ОХ в 1,33 раза (p=0,0009), ЛПВН – в 1,3 раза (p= 0,026) и ЛПНП в 1,18 раза (p=0,026) по сравнению с контрольной группой. Относительно предыдущего срока значения ОХ и ЛПВП возрастали, соответственно, на 3% (p>0,05) и 34% (p=0,01). Тогда как концентрация ЛПНП статистически значимо снижалась на 27,5% (p=0,01). Это явление можно объяснить тем, что только спустя 21 сутки эксперимента, происходила

Таблица 1 – Показатели липидного обмена при темновой депривации

Группа		Показатели, ммоль/л				
		ОХ	ТАГ	ЛПВП	ЛПНП	ОФЛ
Интактная, n=10		1,43 1,28 – 1,59	0,64 0,49 – 0,65	0,55 0,44 – 0,65	0,60 0,43 – 0,72	53,08 50,04 – 56,12
Темновая депривация (группа 2)	7 сутки, n=10	1,57 1,40 – 1,75 P^1>0,05	1,03 0,83 – 1,23 P^1=0,0019	0,63 0,58 – 0,68 P^1>0,05	0,47 0,35 – 0,59 P^1>0,05	103,02 96,93 – 109,12 P^1=0,0002
	14 сутки, n=10	1,85 1,68 – 2,03 P^1=0,0041 P^2=0,0017	0,77 0,51 – 1,02 P^1>0,05 P^2>0,05	0,53 0,46 – 0,59 P^1>0,05 P^2=0,0021	0,98 0,78 – 1,18 P^1=0,0065 P^2=0,007	75,17 73,60 – 76,74 P^1=0,002 P^2=0,005
	21 сутки, n=10	1,90 1,74 – 2,00 P^1=0,0009 P^2=0,009 P^3>0,05	1,04 0,77 – 1,31 P^1=0,013 P^2>0,05 P^3=0,05	0,71 0,62 – 0,80 P^1=0,026 P^2>0,05 P^3=0,009	0,71 0,63 – 0,79 P^1=0,026 P^2=0,009 P^3=0,009	60,63 50,84 – 65,42 P^1=0,0082 P^2=0,005 P^3=0,009

Примечания: [1] – по сравнению с интактной группой; [2] – по сравнению аналогичной группой 7 суток; [3] – по сравнению аналогичной группой 14 суток.

адаптация организма к негативным воздействиям, которая заключается в усилении функциональной активности печени и образовании ЛПВП. По некоторым данным, увеличение продукции ЛПВП, которые обладают выраженным антиоксидантным действием, может быть также связано с активацией перекисного окисления липидов при десинхронозе.

Через 21 сутки воздействия темновой депривацией уровень ТАГ увеличивался в 1,35 раза (p=0,05), по сравнению с 14 сутками, и в 1,62 раза (p=0,013) по сравнению с интактной группой. На протяжении всего эксперимента концентрация ТАГ изменялась волнообразно: увеличение (7-е сутки) – уменьшение (14-е сутки) – увеличение (21-е сутки). Это, вероятнее всего, связано с тем, что при длительном воздействии негативного фактора не происходит увеличения мощности системы энергообеспечения, а мобилизация ресурсов перестает выполнять адаптационную роль.

Особого внимания заслуживает также изменение концентрации ОФЛ в сыворотке крови. На протяжении всего эксперимента можно отметить определенную динамику показателей. Как описывалось выше, в начале исследования (на 7-е сутки) их концентрация резко возрастала, по сравнению с интактной группой. Начиная с 14-и суток, уровень ОФЛ начал достоверно снижаться, а к концу эксперимента (21-е сутки) – достиг минимальных значений, но уровня интактной группы не достигал. Снижение уровня ОФЛ можно объяснить увеличением концентрации ТАГ, а также дезадаптацией организма животных.

Продемонстрированные в работе результаты позволяют полагать, что темновая депривация у подопытных животных вызывает сложные адаптационные перестройки в организме, которые заключаются в изменении биохимических показателей липидного обмена. При этом выраженность изменений нарастает в зависимости от продолжительности эксперимента. Полученные в ходе исследования данные согласуются с результатами M. Sotak и соавт. [13], которые, используя грызунов установили, что увеличение периода физической активности (при круглосуточном освещении) способствует высвобождению триацилглицеролов из жировой ткани в кровь, что имеет решающее значение для выживания в неблагоприятный период. Полученные в собственной работе данные в определенном смысле соответствуют и результатам M.L. Andersen и соавт [5]. Согласно наблюдениям этих авторов, у животных с нарушением сна наблюдалось значительное увеличение концентраций ЛПВП и ЛПНП (аналогично собственным исследованиям). Однако при этом в их работе указывается о снижении при десинхронозе уровня ТАГ, что отличается от результатов, полученных в ходе настоящего исследования [5]. Очевидно, такие различия в результатах могли возникнуть из-за различий в проведении самого эксперимента.

Согласно результатам собственных исследований, совпадающих и данными других авторов дезадаптационные нарушения во время экспериментальной хронодеструкции связаны в первую очередь с уменьшением уровня гормона мелатонина. Мелатонин является гормональным посредником, который передает данные об изменениях окружающей среды внутренним органам, что и обеспечивает соответствие физиологических процессов организма времени суток [14, 15, 16]. При этом воздействие света в ночные часы нарушает эндогенный суточный ритм и подавляет ночную секрецию этого гормона, что, в свою очередь, ведет к снижению его плейотропного влияния на организм. В результате количественный состав липидов сыворотки крови может меняться, во-первых, из-за усиления перекисного окисления липидов, в ответ на снижение поглотительной способности мелатонина в отношении свободных радикалов; во-вторых, за счет снижения гепатопротекторной функции, что, в свою очередь, приводит к усиленной пероксидации печени; в-третьих, при подавлении синтеза мелатонина происходит увеличение инсулинорезистентности, адипогенеза и, в результате − увеличение массы тела; в-четвертых, при стрессе возрастает потребность в стероидных гормонах и активизируется прямой транспорт холестерола [14, 17, 18, 19].

Еще одной причиной изменения концентраций липидов в сыворотке крови экспериментальных животных может служить нарушение процессов всасывания липидов в пищеварительном тракте. Известно, что для ряда функций кишечника, таких, как обновление эпителиальных клеток, всасывательная моторика и др., характерна циркадность. Опыты на животных показали, что у грызунов всасывание липидов энтероцитами было выше ночью и ниже днем [6]. В то же время процесс биосинтеза холестерола в печени и кишечнике имеет циркадные особенности (выше ночью и ниже днем). Так, в работе Pan X. и Hussain было установлено, что нарушение экспрессии часовых генов в энтероцитах при десинхронозе может способствовать изменениям абсорбции липидов в кишечнике [7]. Согласно исследованиям этих авторов, прием пищи у грызунов осуществляется преимущественно в темное время, что, в свою очередь, вызывает суточные колебания уровня липидов в плазме крови животных (увеличение их концентраций в ночное время). При этом воздействие света ночью способствовало изменению содержания триацилглицеролов,

холестерола, ЛПВП и ЛПНП в плазме крови (наблюдалось исчезновение их суточных колебаний) [8].

Выводы

1. Длительная темновая депривация приводит к нарушению у крыс липидного профиля сыворотки крови – дислипопротеинемии;
2. Выраженность изменений концентрации общего холестерола, триацилглицеридов, липопротеинов низкой и высокой плотности, а также общих фосфолипидов нарастает в зависимости от продолжительности эксперимента;
3. На 21-е сутки эксперимента по сравнению с контролем возрастают концентрации холестерола в 1,33 раза, триацилглицеролов – в 1,62 раза, ЛПНП – в 1,2 раза, общих фосфолипидов – в 1,15 раза, что свидетельствует о системном влиянии длительной темновой депривации на липидный профиль сыворотки крови.

Перспективы дальнейших исследований. В дальнейшем планируется экспериментально обосновать целесообразность коррекции изменений, вызванных десинхронозом, путем воздействия на мелатониновую систему и обмен липидов.

Acknowledgements: This work was carried out as part of the assignment of the State Program of Scientific Research of the Republic of Belarus for 2019-2020. "To evaluate the effect of experimental desynchronosis on the morphofunctional and molecular genetics parameters of lipid metabolism in the general cover."

References

1. Ramsey KM, Marcheva B, Kohsaka A, Bass J. The clockwork of metabolism. *Ann Rev Nutr*. 2007; 27: 219–40. DOI: 10.1146/annurev.nutr.27.061406.093546
2. Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 1065–6. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70373-X
3. Gnocchi D, Pedrelli M, Hurt-Camejo E, Parini P. Lipids around the Clock: Focus on Circadian Rhythms and Lipid Metabolism. *Biology (Basel).* 2015; 4(1): 104–32.
4. Gooley J. Circadian regulation of lipid metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2016; 75(4): 440-50.
5. Andersen ML, Perry JC, Bignotto M, Tufik S. Differential effects of sleep loss and chronic stressors on lipid metabolism. *Sleep Sci.* 2009; 2(3): 135-40.
6. Pan X, Hussain MM Clock is important for food and circadian regulation of macronutrient absorption in mice. *J Lipid Res.* 2009; 50: 1800–13.
7. Hussain MM, Pan X. Circadian regulators of intestinal lipid absorption. *J Lipid Res*. 2015; 56(4):761–70. DOI: 10.1194/jlr.R051573
8. Pan X, Hussain MM. Diurnal regulation of microsomal triglyceride transfer protein and plasma lipid levels. *J Biol Chem.* 2007; 282(34): 24707-19.
9. Bae SA, Fang MZ, Rustgi V, Zarbl H, Androulakis IP. At the Interface of Lifestyle, Behavior, and Circadian Rhythms: Metabolic Implications. *Front Nutr*. 2019; 6: 132. DOI: 10.3389/fnut.2019.00132
10. Javeed N, Matveyenko AV. Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiology (Bethesda)*. 2018; 33(2): 138–50. DOI: 10.1152/physiol.00003.2018
11. Bilu C, Zimmet P, Vishnevskia-Dai V, Einat H, Agam G, Grossman E, et al. Diurnality, Type 2 Diabetes, and Depressive-Like Behavior. *Journal of Biological Rhythms*. 2019; *34*(1): 69–83. DOI: 10.1177/0748730418819373
12. Crnko S, Du Pré BC, Sluijter JPG. Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease. *Nat Rev Cardiol.* 2019; 16: 437–47. DOI: 10.1038/s41569-019-0167-4
13. Sotak M, Polidarova L, Musilkova J, Hock M, Sumova A, Pacha AJP. Circadian regulation of electrolyte absorption in the rat colon. *Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2011; 301: G1066–G1074. DOI: 10.1152/ajpgi.00256.2011
14. Anisimov IG, Popovich MA, Zabezhinski VN. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen. *Biochim Biophys Acta*. 2006; 1757: 573- 89.
15. Keskin E, Uluişik D. The Protective Effect of Melatonin on Plasma Lipid Profile in Rats with Cerulein-induced Acute Pancreatitis. *Turkish Journal of Sport and Exercise.* 2019; 21 (2): 332-6.
16. Shabani A, Foroozanfard F, Kavossian E, Aghadavod E, Ostadmohammadi, V, Reiter RJ, et al. Effects of melatonin administration on mental health parameters, metabolic and genetic profiles in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Affective Disorders*. 2019; 250: 51-6.
17. Parandavar N, Hojat M, Abdali K, Keshtgar S, Emamghoreishi M, Yeganeh BS. The effect of melatonin on the lipid levels in menopausal women: A double-blind, controlled, clinical trial. *J Educ Health Promot*. 2018; 7: 144.
18. Bahrami M, Cheraghpour M, Jafarirad S, Alavinejad P, Cheraghian B. The role of melatonin supplement in metabolic syndrome: A randomized double blind clinical trial. *Nutrition & Food Science.* 2019; 49(5): 965-77.
19. Reiter RJ, Tan DX, Maldonado MD Melatonin as an antioxidant: physiology versus pharmacology. *Journal of Pineal Research***.** 2005; 39: 215–6.

УДК 599.323.4: 577.125: 612.821.014.44]: 57.081

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ЩУРІВ ПРИ ТЕМНОВІЙ ДЕПРИВАЦІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Соболевська І. С., Мяделец О. Д., Яроцька Н. Н.

Резюме. *Мета дослідження* - вивчити динаміку показників ліпідного обміну у білих щурів-самців при темновій депривації. Експеримент проведений на 40 білих безпорідних щурах-самцях з масою тіла 170-220 грамів. Піддослідні тварини були розділені на 2 групи: тварини, що знаходились в умовах стандартного фіксованого освітлення (12 год світло/12 год темрява); тварини з моделюванням темнової депривації в умовах цілодобового освітлення (24 год світло). В сироватці крові визначали концентрації холестеролу, триацилгліцеролів, ліпопротеїнів низької щільності, ліпопротеїнів високої щільності, загальних фосфоліпідів. На 7-у добу темнової депривації у щурів відзначалися зміни ліпідного складу сироватки крові за рахунок підвищення концентрації триацилгліцеролів в 1,61 рази і загальних фосфоліпідів в 1,94 рази. Змін в концентрації загального холестерину і його фракцій виявлено не було. На 14-у добу дії постійним світлом у тварин відзначалося різке зростання концентрацій загального холестерину в 1,23 рази і ліпопротеїнів низької щільності в 2,18 рази, тоді як концентрація ліпопротеїнів високої щільності статистично не відрізнялася від показників інтактної групи. Концентрація загальних фосфоліпідів залишалася підвищеною в порівнянні з інтактними тваринами в 1,42 рази. На 21-ту добу моделювання десинхроноза зміни відмічені у всіх досліджуваних показниках ліпідного обміну (збільшувалися концентрації загального холестерину в 1,33 рази, ліпопротеїнів високої щільності - в 1,3 рази, ліпопротеїнів низької щільності в 1,18 рази, триацилгліцеролів в 1,35 рази в порівнянні з контрольною групою). Тривала темнова депривація призводить до порушення ліпідного профілю сироватки крові щурів (дисліпопротеїнемії); спостерігається зростання концентрацій загального холестерину в 1,33 рази, триацилгліцеролів - в 1,62 рази, ліпопротеїнів низької щільності - в 1,2 рази, загальних фосфоліпідів - в 1,15 рази. Виразність змін концентрації загального холестерину, триацилгліцеролів, ліпопротеїнів низької щільності, ліпопротеїнів високої щільності і загальних фосфоліпідів збільшується в залежності від тривалості експерименту.

Ключові слова: темнова депривація, десинхроноз, ліпіди, сироватка, щур.

UDC 599.323.4: 577.125: 612.821.014.44]: 57.081

Dynamics of Indicators of Lipid Metabolism in Rats at Dark Deprivation in Experiment

Sobolevskaya I. S., Myadelets O. D., Yarotskaya N. N.

Abstract. The purpose of the study was to research the dynamics of lipid metabolism in white male rats during dark deprivation.

Material and methods. 40 white outbred male rats with a body weight of 170-220 grams were used in the experiments. The experimental animals were divided into 2 groups: animals under standard fixed lighting conditions (12 hours light / 12 hours darkness); animals with modeling of dark deprivation in the conditions of round-the-clock lighting (24 hours light). Serum concentrations of cholesterol, triaciolglycerols, low-density lipoproteins, high-density lipoproteins, total phospholipids were determined.

Results and discussion. On the 7th day of dark deprivation in rats, changes in the lipid composition of blood serum were noted due to 1.61 times increase in the concentration of triacylglycerols and 1.94 times increase in total phospholipids. No changes in the concentration of total cholesterol and its fractions were detected. On the 14th day of exposure to constant light, animals showed a sharp increase in the concentrations of total cholesterol by 1.23 times and low-density lipoproteins by 2.18 times, while the concentration of high-density lipoproteins was not statistically different from that of the intact group. The concentration of total phospholipids remained 1.42 times higher compared with intact animals. On the 21st day of desynchronosis modeling, the changes affected all studied lipid metabolism parameters (total cholesterol concentrations increased by 1.33 times, high-density lipoproteins increased by 1.3 times, low-density lipoproteins were 1.18 times higher and triacylglycerols increased by 1.35 times compared with the control group).

Conclusion. Prolonged dark deprivation leads to a violation of the lipid profile of rat's serum (dyslipoproteinemia). Long-term dark deprivation leads to dyslipoproteinemia, which consists in the increase in total cholesterol concentrations (by 1.33 times), triacylglycerols concentration (by 1.62 times), low-density lipoproteins (by 1.2 times), total phospholipids (by 1.15 times). The severity of changes in the concentration of total cholesterol, triacylglycerols, low-density lipoproteins, high-density lipoproteins and total phospholipids increases depending on the duration of the experiment.

Keywords: dark deprivation, desynchronosis, lipids, serum, rat.

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.

Стаття надійшла 23.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

DOI: 10.26693/jmbs05.03.151
УДК 616.36-004-039.51-036-06:616-008.8:612.015.11

Абрагамович М. О.[1], Абрагамович О. О.[1], Фаюра О. П.[1], Фаюра Л. Р.[2]

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗУ У ЦИРОЗНИХ ХВОРИХ ЗІ СИНТРОПІЧНИМИ КОМОРБІДНИМИ УРАЖЕННЯМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ТЯЖКОСТІ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ

[1]Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна
[2]Інститут біології клітини Національної академії наук України, Львів, Україна
fayurchuk@ukr.net

Мета роботи – охарактеризувати показники редокс-гомеостазу у цирозних хворих зі синтропічними коморбідними ураженнями залежно від тяжкості цирозу печінки.

До дослідження за рандомізованим принципом із попередньою стратифікацією за наявністю цирозу печінки залучено 75 хворих (23 жінки (30,7 %), 52 чоловіки (69,3 %), середній вік – 47,2±10,4 років), які перебували на комплексному обстеженні та стаціонарному лікуванні у Львівському обласному гепатологічному центрі. Усім хворим проведено комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження відповідно до діючих протоколів Міністерства охорони здоров'я України. З метою визначення показників редокс-системи вивчали вміст каталази та продуктів тіобарбітурової кислоти, а саме малонового діальдегіду. Після отримання результатів досліджень охарактеризовано вміст показників редокс-гомеостазу – малонового діальдегіду та каталази у хворих на цироз печінки зі синтропічними коморбідними ураженнями залежно від його ступеня тяжкості.

Виявлено, що у хворих на цироз печінки, поряд з наростанням його тяжкості за критеріями Ч. Г. Чайлд-Р. Н. П'ю, збільшується вміст малонового діальдегіду та зменшується вміст каталази у хворих зі синтропічними ураженнями травної системи – варикозно розширеними венами стравоходу, цирозною ґастропатією, варикозно розширеними гемороїдальними венами; серцево-судинної системи – цирозною кардіоміопатією, порушеннями ритму серця, артеріальною гіпотензією; дихальної системи – гепатопульмональним синдромом; сечовидільної системи – гепаторенальним синдромом; нервової системи – печінковою енцефалопатією; кістково-суглобової системи – остеопорозом; кровотворної системи – анемією, коаґулопатією; ураженнями шкіри, її придатків та слизових оболонок.

У хворих на цироз печінки зі синтропічними коморбідними ураженнями існує достовірність між показниками системи про- та антиоксидантів та тяжкістю цирозу печінки за критеріями Ч. Г. Чайлд-Р. Н. П'ю – збільшення вмісту малонового діальдегіду та зменшенням вмісту каталази, що дозволяє припустити їх причинно-наслідковий зв'язок.

Ключові слова: цироз печінки, редокс-гомеостаз, активні форми кисню, коморбідні ураження, синтропія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Особливості стану гепатобіліарної системи у хворих з ко- та поліморбідними ураженнями внутрішніх орґанів», № держ. реєстрації 0117U001077.

Вступ. Одним із найбільш актуальних питань практичної медицини сьогодні є вивчення коморбідностей, як невід'ємної частини цирозу печінки (ЦП). Синтропічні коморбідні ураження серцево-судинної, дихальної, травної, нервової, кістково-суглобової та кровотворної систем у цирозних хворих суттєво впливають на перебіг ЦП, а також якість життя цієї категорії хворих та часто стають причиною смерті [1-3]. Та що ж є патоґенетичною основою цих уражень, залишається дискутабельним питанням. Відомо, що внаслідок дії етіолоґічних чинників виникнення ЦП, а саме вірусів, алкоголю, медикаментозних або токсичних середників [4-12] в орґанізмі хворих на ЦП у мітохондріях,

клітинах К. В. фон Купфера, тобто локально у печінковому руслі, утворюється велика кількість активних форм кисню (АФК). Як результат цього виникає порушення редокс-гомеостазу з посиленням оксидативного стресу та ослабленням антиоксидантного захисту.

Тому **метою** даного **дослідження** було охарактеризувати показники редокс-гомеостазу у цирозних хворих зі синтропічними коморбідними ураженнями залежно від тяжкості ЦП.

Матеріал та методи дослідження. У відповідності до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України та отримання письмової згоди на проведення обстеження до дослідження за рандомізованим принципом із попередньою стратифікацією за наявністю ЦП (накази МОЗ України № 593 від 12.12.2004 р., № 271 від 13.06.2005 р., № 433 від 03.07.2006 р., № 436 від 03.07.2006 р., № 128 від 19.03.2007 р., № 647 від 30.06.2010 р., № 280 від 11.05.2011 р.) залучено 75 хворих (23 жінки (30,7 %), 52 чоловіки (69,3 %), середній вік – 47,2±10,4 років), які перебували на комплексному клінічно-лабораторно-інструментальному обстеженні та стаціонарному лікуванні у Львівському обласному гепатологічному центрі, створеному на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету та ґастроентерологічного відділу Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня». Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

У 50 хворих (66,7 %) ЦП був алкогольного ґенезу, а вірус гепатиту С був причиною хвороби у шести пацієнтів (8,0 %). У 25,3 % випадків (19 осіб) діаґностовано ураження печінки змішаного ґенезу - поєднані. Не вдалося виявити причину ЦП в однієї особи (1,3 %). У класі А, за критеріями Ч. Г. Чайлд - Р. Н. П'ю, було 19 (25,3 %) хворих (3 жінки (33,3 %), 16 чоловіків (84,2 %), середній вік – 43,8±9,9 років), В – 29 (38,7 %) хворих (9 жінок (31,0 %), 20 чоловіків (69,0 %), середній вік – 45,6±9,4 років), С – 27 (36,0 %) хворих (11 жінок (40,7 %), 16 чоловіків (59,3 %), середній вік – 51,3±10,8 років).

Усім хворим проведено комплексне клінічно-лабораторне обстеження орґанізму, а саме - серцево-судинної (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03.07.2006 р. № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»»), дихальної (Накази Міністерства охорони здоров'я України № 433 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»», № 128 від 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»»), кровотворної (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 647 від 30.06.2010 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія»»), кістково-суглобової (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія»»), нервової (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 487 від 17.08.2017 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної за спеціальністю «Неврологія»») систем.

Серед показників редокс-гомеостазу визначали вміст малонового діальдегіду (МДА) та каталази (КАТ). Для визначення вмісту МДА використовували методику, яка ґрунтується на активації пероксидного окиснення ліпідів йонами двовалентного заліза (Fe^{2+}) до кількості, яка реєструється спектрофотометрично з використанням реактивів Sigma-Aldrich, США. За високої температури, у кислому середовищі МДА реаґує з 2-тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений триметиновий комплекс, що володіє максимумом поглинання за 532 нм [13]. Для визначення вмісту КАТ використовували методику, яка базується на здатності пероксиду водню (H_2O_2) утворювати зі солями молібдену стійкий забарвлений комплекс зі застосуванням реактивів Sigma-Aldrich, США. Інтенсивність забарвлення пероксидних сполук молібдену залежить від кількості H_2O_2 в розчині, адже КАТ, розкладаючи H_2O_2, зменшує інтенсивність забарвлення в пробі [14].

Після отримання результатів досліджень було охарактеризовано вміст показників редокс-гомеостазу - МДА та КАТ у хворих на ЦП зі синтропічними коморбідними ураженнями залежно від його тяжкості.

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в проґрамах Excel 2010, Statistica 6.0, RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4 із використанням описової статистики. Кожен показник проходив перевірку на нормальність розподілу. Для порівняння вибірок із нормальним розподілом застосовували t-критерій Стьюдента (Вільяма Сілі Госсета), порівняння трьох і більше ґруп – ANOVA (з пост-хок Дж. Тьюкі). Для порівняння вибірок з ненормальним розподілом застосовували критерій Г. Б. Манна-Д. Р. Уітні, порівняння трьох і більше ґруп – В. Краскела-В. А. Уолліса (з пост-хок О. Дж. Дана). Для виявлення та оцінювання взаємозв'язків між кількісними показниками проводили кореляційний аналіз методом параметричної кореляції з визначенням лінійного коефіцієнта кореляції К. Пірсона (r-Pearson) у випадку нормального розподілу та коефіцієнта кореляції Ч. Спірмена

(r-Spearman) у випадку ненормального розподілу з подальшою якісною характеристикою тісноти зв'язку за шкалою Р. Е. Чеддока. Статистично достовірною вважали різницю, якщо p < 0,05.

Результати дослідження. Вміст показників редокс-гомеостазу - МДА та КАТ у хворих на ЦП зі синтропічними коморбідними ураженнями залежно від його ступеня тяжкості відображено у **табл. 1.**

Таблиця 1 – Синтропічні коморбідні ураження та вміст деяких показників редокс-гомеостазу у хворих на цироз печінки залежно від його тяжкості за критеріями Ч. Г. Чайлд-Р. Н. П'ю

Коморбідні ураження / МДА, мкмоль/л; M±σ / КАТ, Од/мл; Me (25%; 75%)	Класи тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд-Р. Н. П'ю						Достовірність, p		
	A		B		C		AvsB	BvsC	AvsC
	N	%	N	%	N	%			
Варикозно розширені вени стравоходу (ВРВС)	19	25,7	29	39,2	26	35,1	p>0,05	p>0,05	p>0,05
МДА	5,22±1,94		8,37±2,59		10,82±3,48		p<0,001	p=0,005	p<0,001
КАТ	26,5 (17,04; 60,82)		20,31 (8,33; 30,47)		9,51 (5,29; 12,08)		p=0,03	p=0,003	p=0,0001
Цирозна ґастропатія (ЦҐП)	13	19,7	27	40,9	26	39,4	p=0,04	p>0,05	p=0,02
МДА	5,49±1,85		8,52±2,61		10,82±3,48		p=0,0001	p=0,009	p<0,001
КАТ	26,5 (17,04; 60,82)		20,31 (8,33; 30,47)		9,51 (5,29; 12,08)		p=0,04	p=0,001	p=0,001
Варикозно розширені гемороїдальні вени (ВРГВ)	9	15,5	22	37,9	27	46,6	p=0,05	p=0,02	p=0,0002
МДА	4,89±2,27		8,16±2,55		11,12±3,77		p=0,002	p=0,002	p<0,001
КАТ	35,00 (23,16; 74,06)		17,00 (6,98; 30,31)		9,51 (5,29; 12,08)		p>0,05	p=0,008	p=0,0009
Цирозна кардіоміопатія (ЦКМП)	5	17,9	7	25,0	16	57,1	p>0,05	p=0,007	p=0,02
МДА	5,37±1,66		9,67±2,91		11,59±3,32		p=0,009	p>0,05	p<0,001
КАТ	24,66 (12,49; 43,60)		18,66 (6,31; 29,84)		9,51 (5,29; 12,08)		p>0,05	p>0,05	p=0,03
Порушення ритму серця	7	20,6	8	23,5	19	55,9	p>0,05	p=0,001	p=0,02
МДА	5,17±2,04		9,49±2,74		11,74±3,06		p=0,004	p>0,05	p<0,001
КАТ	24,66 (12,49; 43,60)		18,66 (6,31; 29,84)		9,51 (5,29; 12,08)		p>0,05	p=0,04	p=0,01
Артеріальна гіпотензія	7	15,9	14	31,8	23	52,3	p>0,05	p=0,003	p=0,0007
МДА	4,60±2,09		8,89±3,03		10,81±3,35		p=0,001	p>0,05	p<0,001
КАТ	24,66 (12,49; 43,60)		18,66 (6,31; 29,84)		9,51 (5,29; 12,08)		p=0,02	p>0,05	p=0,003
Гепатопульмональний синдром	17	23,3	29	38,7	27	37,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05
МДА	5,17±1,72		8,37±2,59		11,12±3,77		p<0,001	p=0,003	p<0,001
КАТ	26,50 (17,05; 60,82)		20,31 (8,33; 30,47)		9,51 (5,29; 12,08)		p>0,05	p=0,003	p=0,0004
Гепаторенальний синдром	0	0,0	4	26,7	11	73,3	-	p=0,02	-
МДА	-		7,00±1,17		9,96±4,00		-	p=0,04	-
КАТ	-		12,36 (8,33; 14,79)		9,51 (4,6; 11,68)		-	p>0,05	-

Закінчення табл. 1

Коморбідні ураження / МДА, мкмоль/л; M±σ / КАТ, Од/мл; Me (25%; 75%)	Класи тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд-Р. Н. П'ю						Достовірність, p		
	A		B		C		AvsB	BvsC	AvsC
	N	%	N	%	N	%			
Печінкова енцефалопатія (ПЕ)	9	15,8	24	42,1	24	42,1	p=0,01	p>0,05	p=0,003
МДА	5,25±1,82		8,34±2,54		11,14±3,37		p=0,0005	p=0,002	p<0,001
КАТ	24,66 (12,49; 43,60)		20,31 (8,33; 30,47)		9,51 (5,29; 12,08)		p>0,05	p=0,006	p=0,006
Остеопенія	6	85,7	1	14,3	0	0,0	p=0,02	-	-
МДА	4,84±2,05		-		-		-	-	-
КАТ	29,25 (21,87; 56,27)		-		-		-	-	-
Остеопороз	4	7,5	23	43,4	26	49,1	p<0,001	p<0,001	p<0,001
МДА	6,40±2,20		8,73±2,67		11,08±3,83		p>0,05	p=0,02	p=0,002
КАТ	31,32 (10,32; 47,36)		20,31 (8,33; 30,47)		9,51 (5,29; 12,08)		p>0,05	p=0,02	p>0,05
Анемія	11	21,6	21	41,2	19	37,3	p>0,05	p>0,05	p>0,05
МДА	5,80±1,84		8,05±2,49		10,35±3,41		p=0,007	p=0,02	p=0,0001
КАТ	26,50 (17,05; 60,82)		20,31 (8,33; 30,47)		9,51 (5,29; 12,08)		p>0,05	p=0,0009	p=0,002
Коагулопатія	15	21,7	28	40,6	26	37,7	p>0,05	p>0,05	p>0,05
МДА	5,51±1,81		8,48±2,70		11,02±4,02		p=0,0001	p=0,01	p<0,001
КАТ	25,58 (14,77; 54,89)		18,66 (7,66; 30,23)		9,51 (5,29; 12,08)		p>0,05	p=0,006	p=0,0009
Ураження шкіри, її придатків та слизових оболонок	15	23,1	26	40,0	30	46,2	p>0,05	p>0,05	p>0,05
МДА	5,29±2,03		8,41±2,78		11,35±4,20		p=0,0002	p=0,01	p<0,001
КАТ	26,50 (17,05; 60,82)		20,31 (8,33; 30,47)		9,51 (5,29; 12,08)		p=0,01	p=0,01	p=0,0006

Виявлено, що у хворих на ЦП поряд з наростанням тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд-Р. Н. П'ю збільшується вміст МДА та зменшується вміст КАТ у хворих зі синтропічними ураженнями травної системи – ВРВС (A vs B – p<0,001; B vs C – p=0,005; A vs C – p<0,001/A vs B - p=0,03; B vs C – p=0,005; A vs C – p<0,001 відповідно), ЦГП (A vs B - p=0,0001; B vs C – p=0,009; A vs C – p<0,001/A vs B - p=0,04; B vs C – p=0,001; A vs C – p=0,001 відповідно), ВРГВ (A vs B - p=0,002; B vs C – p=0,002; A vs C – p<0,001/A vs B – p>0,05; B vs C – p=0,008; A vs C – p=0,0001відповідно); серцево-судинної системи - ЦКМП (A vs B – p=0,009; B vs C – p>0,05; A vs C – p<0,001/A vs B - p>0,05; B vs C – p>0,05; A vs C – p=0,03 відповідно), порушеннями ритму серця (A vs B - p=0,004; B vs C – p>0,05; A vs C – p<0,001/A vs B - p>0,05; B vs C – p=0,04; A vs C – p=0,01 відповідно), артеріальною гіпотензією (A vs B - p=0,001; B vs C – p>0,05; A vs C – p<0,001/A vs B - p=0,02; B vs C – p>0,05; A vs C – p=0,003 відповідно); дихальної системи - гепатопульмональним синдромом (A vs B - p<0,001; B vs C – p=0,003; A vs C – p<0,001/A vs B - p>0,05; B vs C – p=0,003; A vs C – p=0,0004 відповідно); сечовидільної системи - гепаторенальним синдромом (B vs C – p=0,04/B vs C – p>0,05); нервової системи - ПЕ (A vs B - p=0,0005; B vs C – p=0,002; A vs C – p<0,001/A vs B - p>0,05; B vs C – p=0,006; A vs C – p=0,006 відповідно); кістково-суглобової системи - остеопорозом (A vs B - p>0,05; B vs C – p=0,02; A vs C – p=0,002/A vs B - p>0,05; B vs C – p=0,02; A vs C – p>0,05 відповідно); кровотворної системи – анемією (A vs B – p=0,007; B vs C – p=0,02; A vs C – p=0,0001/A vs B – p>0,05; B vs C – p=0,0009; A vs C – p=0,002 відповідно), коагулопатією (A vs B – p=0,0001; B vs C – p=0,01; A vs C – p<0,001/A vs B - p>0,05; B vs C – p=0,006; A vs C – p=0,0009 відповідно); ураженнями шкіри, її придатків та слизових оболонок (A vs B – p=0,0002; B vs C – p=0,01; A vs C – p<0,001/A vs B – p=0,01; B vs C – p=0,01; A vs C – p=0,0006 відповідно).

Обговорення отриманих результатів. Виявлено, що у хворих на ЦП зі синтропічними коморбідними ураженнями (ЦҐП, ВРГВ, ЦКМП, порушеннями ритму, артеріальною гіпотензією, ПЕ, коаґулопатією, остеопорозом) достовірно збільшується вміст МДА та зменшується вміст КАТ, підтверджуючи порушення балансу у редокс-системі. Враховуючи те, що печінка - орґан з дуже інтенсивними метаболічними та синтетичними функціями, вона однією з перших піддається дії АФК [4-12], які стають ключовими медіаторами пошкодження ендотеліальних клітин [15]. Основною АФК, до якої чутливі ендотеліоцити є супероксидний аніон (O_2-), який утворюється в активованих лейкоцитах. Проте він погано дифундує через мембрани і спонтанно дисмутує у пероксид водню (H_2O_2), який діє локально та є більш стабільною субстанцією, яка здатна проникати крізь клітинні мембрани, а отже бути більш цитотоксичною. У відповідь на утворення H_2O_2 відбувається активація ферменту КАТ як однієї з найважливіших «захисних» субстанцій орґанізму від оксидативного стресу, що характеризується більшою стабільністю [16], у порівнянні з деякими іншими антиоксидантами, і перетворює H_2O_2 на воду та молекулярний кисень, найбільшу активність проявляючи саме в ендотелії [17-21]. Внаслідок дії АФК виникають незворотні зміни ліпідів, білків, порушення процесу транскрипції ґенів та апоптозу клітин [22, 23]. Зокрема, що у процесі ферментативного пероксидного окиснення ліпідів, здебільшого арахідинових та лінолевих кислот, під дією АФК утворюються вторинні сполуки – дієнові альдегіди, серед яких продукти тіобарбітурової кислоти, у тому числі МДА. Він, окрім сприяння посиленню запалення шляхом активації профібротичних стимулів - ядерного фактора кВ і 4-гідроксиноненалу, що зумовлює утворення проколаґену [24], зокрема і у зірчастих клітинах печінки [25-27], модифікує ліпіди, взаємодіє з аміноґрупами нуклеотидів і білків шляхом зв'язування вільних аміноґруп, призводячи до порушення функції багатьох клітин, зокрема ендотеліоцитів [28-31]. У подальшому це зумовлює порушення обміну вазоактивних гуморально-метаболічних речовин, а саме ендотеліну 1, оксиду азоту, а отже й циклічного ґуанозиномонофосфату, компонентів ренін-анґіотензин-альдостеронової та симпатоадреналової систем, мозкового натрійуретичного пептиду, призводячи до ендотеліальної дисфункції, в результаті якої виникають позапечінкові синтропічні коморбідні ураження, що стають причиною інвалідизації та смерті осіб часто ще у працездатному віці [1, 2, 3].

Висновки. У хворих на цироз печінки зі синтропічними коморбідними ураженнями існує достовірність між показниками системи про- та антиоксидантів та тяжкістю цирозу печінки за критеріями Ч. Г. Чайлд-Р. Н. П'ю – збільшення вмісту МДА та зменшенням вмісту КАТ, - що дозволяє припустити їх причинно-наслідковий зв'язок.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення синтропічних коморбідних уражень внутрішніх орґанів у цирозних хворих та вплив на їх виникнення оксидативного стресу є перспективним напрямом дослідження, адже одержані результати дозволять попередити їх виникнення та/або наростання тяжкості.

References

1. Abrahamovych MO, Abrahamovych OO, Faiura OP, Tolopko SY, Ferko MR. Umist deiakykh endoteliizalezhnykh vazoaktyvnykh substantsii u krovi khvorykh zalezhno vid tiazhkosti tsyrozu pechinky ta stanu redoks-systemy organizmu. *Lvivskyi klinichnyi visnyk*. 2019; 4(28): 18-27. [Ukrainian]. DOI: 10.25040/lkv2019.04.014
2. Abrahamovych MO, Abrahamovych OO. Klasyfikatsiia tsyrozu pechinky: retrospektyvnyi pohliad na problemu ta suchasne yii vyrishennia z urakhuvanniam syntropichnykh ko- ta polimorbidnykh urazhen khvoroho. *Medytsyna transportu Ukrainy*. 2013; 2: 10-6. [Ukrainian]
3. Abrahamovych O, Abrahamovych M, Tolopko S, Fayura O, Ferko M. Character and Frequency of the Variations of Co - and Polymorbid Syntropic Extrahepatic Lesions and Their Dependence on the Hepatopulmonary Syndrome Severity Degree in Cirrhotic Patients. *Georgian Medical News*. 2016; 1(260): 34–41.
4. Alexander V, Ivanov O, Khomich A, Birke B. Oxidative Stress in Hepatitis C Infection. The Liver. *Oxid Stress Diet Antioxidants*. 2018: 1-13. DOI: 10.3390/v5020439
5. Assimakopoulos SF, Gogos C, Lambropoulou-Karatza C. Could antioxidants be the "magic pill" for cirrhosis-related complications? A pathophysiological appraisal. *Med Hypotheses*. 2011; 77: 419–23. DOI: 10.1016/j.mehy.2011.05.034
6. Fujita N, Sugimoto R, Ma N, Tanaka H, Iwasa M, Kobayashi Y, et al. Comparison of hepatic oxidative DNA damage in patients with chronic hepatitis B and C. *J Viral Hepat*. 2008; 15(7), 498-507. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2008.00972.x
7. Li H, Huang MH, Jiang JD, Peng ZG. Hepatitis C: From inflammatory pathogenesis to anti-inflammatory/hepatoprotective therapy. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(47): 5297-311. DOI: 10.3748/wjg.v24.i47.5297
8. Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. *Free Radic Biol Med*. 2009; 47: 469-84. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.032
9. Thabut D, Shah V. Intrahepatic angiogenesis and sinusoidal remodeling in chronic liver disease: new targets for the treatment of portal hypertension? *J Hepatol*. 2010; 53(5): 976–80. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.004

10. Xu XM, Zhou XY, Li XY, Guo J, Wang HZ, Li Y, et al. Increased oxidative damage of RNA in liver injury caused by hepatitis B virus (HBV) infection. *Free Radic Res*. 2018; 52(4): 426-33. DOI: 10.1080/10715762.2018.1439165
11. Zampino R, Marrone A, Rinaldi L, Guerrera B, Nevola R, Boemio A, et al. Endotoxinemia contributes to steatosis, insulin resistance and atherosclerosis in chronic hepatitis C: the role of pro-inflammatory cytokines and oxidative stress. *Infection.* 2018; 46(6): 793-9. DOI: 10.1007/s15010-018-1185-6
12. Zhou C, Lai Y, Huang P, Xie L, Lin H, Zhou Z, et al. Naringin attenuates alcoholic liver injury by reducing lipid accumulation and oxidative stress. *Life Sci*. 2019; 216: 305-12. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.07.031
13. Tymyrbulatov RR, Seleznev EY. Metod povyshenyia yntensyvnosty svobodnoradykalnoho okyslenyia lypydosoderzhashchykh komponentov krovy y eho dyahnostycheskoe znachenye. *Lab delo*. 1981; 4: 209–11. {Russian]
14. Koroliuk MA, Ivanova LY, Maiorova YH, Tokarev VE. Metod opredelenyia aktyvnosty katalazy. *Laboratornoe delo*. 1983; 10: 16–8. [Russian]
15. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Gustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem*. 2006; 52: 601-23. DOI: 10.1373/clinchem.2005.061408
16. Boueiz A, Hassoun PM. Regulation of endothelial barrier function by reactive oxygen and nitrogen species. *Microvasc Res*. 2009; 77: 26–34. DOI: 10.1016/j.mvr.2008.10.005
17. Federico A, Conti V, Russomanno G, Dallio M. A Long-term Treatment with Silybin in Patients with Non-alcoholic Steatohepatitis Stimulates Catalase Activity in Human Endothelial Cells. *In Vivo*. 2017; 31(4): 609–18. DOI: 10.21873/invivo.11101
18. Ishikawa T, Seki S. The association between oxidative stress and endothelial dysfunction in early childhood patients with Kawasaki disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018 Feb 9; 18(1): 30. doi: 10.1186/s12872-018-0765-9
19. Luu AZ, Chowdhury B, Al-Omran M Teoh H, Hess DA, Verma S. Role of Endothelium in Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *Send to Microcirculation*. 2018; 25(7): e12486. DOI: 10.1111/micc.12486
20. Li S, Tan HY, Wang N, Zhang ZJ, Lao L, Wong CW, et al. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. *Int J Mol Sci*. 2015; 16: 26087–124. DOI: 10.3390/ijms161125942
21. Shrestha B, Prasai PK, Kaskas AM, Khanna A, Letchuman V, Letchuman S, et al. Differential arterial and venous endothelial redox responses to oxidative stress. *Microcirculation*. 2018; 25(7): e12486. DOI: 10.1111/micc.12486
22. Kim CH, Zou YN, Kim DH, Kim ND, Yu BP, Chung HY. Proteomic analysis of nitrated and 4-hydroxy-2-nonenal modified serum proteins during aging. *J Gerontol A BiolSci Med Sci.* 2006; 61: 332-8.
23. Moreau R, Nguyen BT, Doneanu CE, Hagen TM. Reversal by aminoguanidine of the age-related increase in glycoxidation and lipoxidation in the cardiovascular system of Fischer 344 rats. *Biochem Pharmacol*. 2005; 69: 29-40.
24. Diesen DL, Kuo PC. Nitric oxide and redox regulation in the liver: Part II. Redox biology in pathologic hepatocytes and implications for intervention. *J Surg Res*. 2011; 167: 96–112. DOI: 10.1016/j.jss.2009.10.006
25. Cichoz-Lach H, Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 8082–91. DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8082
26. Sakaguchi S, Takahashi S, Sasaki T, Kumagai T, Nagata K. Progression of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: Common metabolic aspects of innate immune system and oxidative stress. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2011; 26: 30–46. DOI: 10.2133/dmpk.dmpk-10-rv-087
27. Wu D, Cederbaum AI. Oxidative stress and alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis*. 2009; 29: 141–54. DOI: 10.1055/s-0029-1214370
28. Iwakiri Y. The molecules: mechanisms of arterial vasodilatation observed in the splanchnic and systemic circulation in portal hypertension. *J Clin Gastroenterol.* 2007; 41(10, Suppl 3): S288–94. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181468b4c
29. Sessa WC. eNOS at a glance. *J Cell Sci*. 2004; 117(Pt 12): 2427–9. DOI: 10.1242/jcs.01165
30. Shah V, Haddad FG, Garcia-Cardena G, Frangos JA, Mennone A, Groszmann RJ, et al. Liver sinusoidal endothelial cells are responsible for nitric oxide modulation of resistance in the hepatic sinusoids. *Journal of Clinical Investigation*. 1997; 100(11): 2923–30. DOI: 10.1172/JCI119842
31. Shah V, Toruner M, Haddad F, Cadelina G, Papapetropoulos A, Choo K, et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology*. 1999; 117(5): 1222–8. DOI: 10.1016/s0016-5085(99)70408-7

УДК 616.36-004-039.51-036-06:616-008.8:612.015.11

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗА У ЦИРРОТИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С СИНТРОПИЧЕСКИМИ КОМОРБИДНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Абрагамович М. О., Абрагамович О. О., Фаюра О. П., Фаюра Л. Р.

Резюме. *Цель* – охарактеризовать показатели редокс-гомеостаза у цирротических больных с синтропическими коморбидными поражениями в зависимости от тяжести цирроза печени. К исследованию по рандомизированному принципу с предыдущей стратификацией при наличии цирроза печени приняли участие 75 больных (23 женщины (30,7%), 52 мужчины (69,3%), средний возраст – 47,2±10,4 лет),

которые находились на комплексном обследовании и стационарном лечении в Львовском областном гепатологическом центре. Всем больным проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование в соответствии с действующими протоколами Министерства здравоохранения Украины. С целью определения показателей редокс-системы изучали содержание каталазы и продуктов тиобарбитуровой кислоты, а именно малонового диальдегида. После получения результатов исследований охарактеризовано содержание показателей редокс-гомеостаза у больных циррозом печени с синтропическими коморбидными поражениями в зависимости от степени его тяжести. Выявлено, что у больных циррозом печени, наряду с нарастанием его тяжести по критериям Ч. Г. Чайлд-Р. Н. Пью, увеличивается содержание малонового диальдегида и уменьшается содержание каталазы при наличии синтропических поражений пищеварительной системы – варикозно расширенных вен пищевода, циррозной гастропатии, варикозно расширенных геморроидальных вен; сердечно-сосудистой системы – цирозной кардиомиопатии, нарушений ритма сердца, артериальной гипотензии; дыхательной системы – гепатопульмонального синдрома; мочевыделительной системы – гепаторенального синдрома; нервной системы – печеночной энцефалопатии; костно-суставной системы – остеопороза; кроветворной системы – анемии, коагулопатии; поражений кожи, ее придатков и слизистых оболочек. У больных циррозом печени с синтропическими коморбидными поражениями существует достоверность между показателями системы про- и антиоксидантов и тяжестью цирроза печени по критериям Ч. Г. Чайлд-Р. Н. Пью – увеличение содержания малонового диальдегида и уменьшение содержания каталазы, что позволяет предположить их причинно-следственную связь.

Ключевые слова: цирроз печени, редокс-гомеостаз, активные формы кислорода, коморбидные поражения, синтропия.

UDC 616.36-004-039.51-036-06:616-008.8:612.015.11

Characteristics of Redox Homeostasis Parameters in Cirrhotic Patients With Synthropic Comorbid Lesions depending on the Liver Cirrhosis Severity

Abrahamovych M. O., Abrahamovych O. O., Fayura O. P., Fayura L. R.

Abstract. *The purpose of the study* was to characterize the parameters of redox homeostasis in cirrhotic patients with syntropic comorbid lesions, depending on the liver cirrhosis severity.

Material and methods. The study was conducted in two stages. 75 patients (23 females (30.7%), 52 males (68.3%) with the mean age of 47.2 ± 10.4 years were included in the randomized trial with the preliminary stratification by the presence of liver cirrhosis. All of them were hospitalized and treated at Lviv Regional Hepatology Center. All patients underwent the complex comprehensive clinical laboratory and instrumental examination of all organs and systems in accordance with the requirements of the modern medicine. To study the redox homeostasis, we determined the contents of catalase and thiobarbituric acid products, in particular malondialdehyde. After obtaining the results, we characterized the content of redox homeostasis parameters in patients with liver cirrhosis and syntropic comorbid lesions, depending on its severity. The received results were handled on a personal computer in programs Excel 2010, Statistica 6.0, RStudio v. 1.1.442 and R Commander v.2.4-4 using descriptive statistics. The results obtained in the case of normal distribution were presented as M ± σ, n (the number of patients examined in the group), in case of abnormal distribution it was Me [25,0%; 75.0%]. The difference was considered statistically significant if $p < 0.05$.

Results and discussion. The study showed that in patients with liver cirrhosis along with the increase in its severity according to the criteria of C. G. Child-R. N. Pugh, the content of malondialdehyde increases and the content of catalase decreases in the presence of syntropic lesions of the digestive system, such as varicose veins of the esophagus, cirrhotic gastropathy, varicose hemorrhoidal veins; cardiovascular system: cirrhotic cardiomyopathy, heart rhythm disorders, arterial hypotension; respiratory system: hepatopulmonary syndrome; urinary system: hepatorenal syndrome; nervous system: hepatic encephalopathy; osteoarticular system: osteoporosis; hematopoietic system: anemia, coagulopathy; lesions of the skin, its appendages and mucous membranes.

Conclusion. There is significance between the parameters of the pro- and antioxidant system and the cirrhosis severity in patients with liver cirrhosis and syntropic comorbid lesions, obtained according to the criteria of C. G. Child-R. N. Pugh (malondialdehyde content increase and catalase level decrease), which suggests their causal relationship.

Keywords: liver cirrhosis, redox homeostasis, reactive oxygen species, comorbid lesions, syntropy.

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.

Стаття надійшла 12.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.158
UDC 616.5-002.525.2:616.988.55]-07

Abrahamovych U., Abrahamovych O., Guta S., Tsyhanyk L., Romaniuk O.

DIAGNOSTIC VALUE OF NON-VIRAL LABORATORY MARKERS OF ACTIVE EPSTEIN – BARR VIRUS INFECTION FOR THE PATIENTS WITH SLE

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

doculyana@i.ua

The issue of Epstein-Barr virus is the object of research worldwide. It takes an important place in the structure of inflectional diseases. According to the data by World Health Organization, around 90.00-100.00 % of adults are infected with this virus. One of the most important aspects is the study of the virus among the patients with autoimmune diseases including Systemic Lupus Erythematosus since the primary infection with the virus may cause the aggravation of disease or its reactivation may influence on the course of and the symptoms of Systemic Lupus Erythematosus which in its turn may complicate the diagnostics and the disease treatment. Diagnostic value of available non-viral hematological tests has not been enough researched yet.

Material and methods. We have randomly chosen 120 patients by the criterion of Systemic Lupus Erythematosus. Apart from usual tests, the patients were tested for Epstein-Barr virus infections by the way of IgM and IgG antibodies spotting in the blood serum.

Results and discussion. According to the results of general blood test of the patients with Systemic Lupus Erythematosus and active Epstein-Barr virus infection we discovered the reliable connection between the markers, namely: anemia, lymphopenia, monocytosis and accelerated ESR and also the evidence of active Epstein-Barr virus infection. We also discovered a reliable connection between the indices, namely: the increase of the content of creatinine, hyperalaninaminotransferasemia and the increase of hyperaspartataminotransferasemia and the increase of the caption of antistreptolisine O (ASLO), and the evidence of active Epstein-Barr virus infection. Analyzing the changes in proteinogram of the patients with Systemic Lupus Erythematosus, we detected a reliable connection between the markers, namely: the increase of the content of α_1 – globulins, the decrease of the content of γ-globulins, and the evidence of Epstein-Barr virus infection.

The results of the analysis of the content of circulating immune complexes allowed us to claim that the increase of the caption of average circulating immune complexes are more frequently detected in the patients with active Epstein-Barr virus infection. The obtained results highlighted a reliable connection between the indices, namely: the increase of the caption ANA and the decrease of index of general complement and the evidence of active Epstein-Barr virus infection.

Conclusion. The results of the detection of diagnostic value of the constellations of non-viral laboratory markers of active Epstein-Barr virus infections in the patients with Systemic Lupus Erythematosus did not let us detect peculiar constellations by the sensitivity, specificity and accuracy among them. The evidence of active Epstein-Barr virus infection from the complex of non-viral laboratory markers in the patients with Systemic Lupus Erythematosus is proved by the evidence of hypo α_1-globulinemia, or hyperalaninaminotransferasemia, or the increase of the caption of antinuclear antibodies, or the decrease of the indices of general complement, or monocytosis, or the decrease of the content of creatinine, or anemia, or increase ESR, or the decrease of the caption of average circulating immunological complexes, or hypergamaglobulinemia, or hyperaspartataminotransferasemia, or lymphopenia, which may be used in diagnostic algorithm. We did not find particular constellation according to the sensitivity, specificity and accuracy among non-viral laboratory markers of active Epstein-Barr virus infection in the patients with Systemic Lupus Erythematosus.

Keywords: systemic lupus erythematosus, Epstein-Barr virus, diagnostics.

Research relation to the programs, plans, and department themes. Research working is as part of the interdepartmental collaboration of scientific work of the Department of Propedeutics of Internal Medicine # 1 and the Department of Internal Medicine # 1 of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv) "Features of clinical course of chronic diseases in view comorbidity", code: IH.25.01.0002.016.

Introduction. The issue of Epstein-Barr virus (EBV) is the object of research worldwide. It takes an important place in the structure of inflectional

diseases. According to the data by WHO, around 90.00-100.00 % of adults are infected with this virus [1]. The main reasons for a wide spread of the virus is the capability of whole life persistence after the primary infection with possible periodic reactivation [2].

One of the most important aspects is the study of the virus among the patients with autoimmune diseases including Systemic Lupus Erythematosus (SLE) since the primary infection with the virus may cause the aggravation of disease or its reactivation may influence on the course of and the symptoms of SLE which in its turn may complicate the diagnostics and the disease treatment.

In order to spot the active EBV we need to apply expensive serological laboratory tests which are not available in most communal medical institutions of the primary range in our country. Diagnostic value of available non-viral hematological tests has not been enough researched yet.

The purpose of the research was to discover a diagnostic value of non-viral laboratory markers of active Epstein-Barr Virus Infection for among the patients with Systemic Lupus Erythematosus.

Material and methods of research. On receiving a written permit to conduct a complex study according to the principles of Helsinki Human Rights Convention, European Board Convention on Human Rights and Biomedicine in accordance with certain laws of Ukraine, we have randomly chosen 120 patients (15 men (12.50 %) and 105 women (87.50 %) at the age from 18 to 69 years old (average age 39.38±12.40 of a year)), by the criterion of with SLE (a complex clinical, laboratory and instrumental examination of all the organs and systems up to the beginning of the treatment according to the orders of the Ministry of Healthcare of Ukraine since 12.10.2006 y. № 676 «On the Confirmation of the Protocols of Medical Care by the Specialty «Rheumatology»). The participants of the research were the patients of the department of Rheumatology of Communal Non-commercial Enterprise of Lviv Regional Council «Lviv Regional Clinical Hospital» in 2013-2016. All enrolled patients signed patient informed consent.

Apart from usual tests, the patients were tested for EBV infections by the way of IgM and IgG antibodies spotting in the blood serum (by the method of immune and ferment analysis according to the instructions). We found out that the infection of the patients with EBV was 99.2 %. Depending on the result of a higher caption of antibodies to EBV, all the patients were divided into two subgroups: 16 patients (13.45 %) with active (higher caption of IgM and the spotting of deoxyribonucleic acid (DNA) of the virus on mouth mucous membrane and /or in the blood serum) EBV infection (research group (RG), out of the list of which were the women at the age from 23 to 69 years old (average age 43.94 ± 3.20 years), and 103 patients (86.55 %) without active EBV (the caption of IgM was within norm) infection (a contrast group (CG)).

The research was conducted in three steps: the first one was dedicated to the analysis of deviations in general blood test, the second step was to determine separate indices of biochemical analysis, the third one was to analyze changes of protein graph in them, the fourth step was to research the content of circulation immune complexes, the fifth one was check the indices of specific immunological research among the patients with SLE RG, CG and the detection depending on their divergent features, and the last one was pointed at the study of constellations of laboratory indices in blood which had the highest indices of specificity, sensitivity and the coefficient of association along with EBV infection and their diagnostics among all the detected deviations.

Statistical analysis was conducted along with the calculation of chances of detecting the phase of infection of EBV of the patients with SLE using a separate feature – the marker which can be detected during a primary medical examination of the patient. A reliable probability of an aggravated phase of infection has been detected with the help of the indices of sensitivity, specificity, accuracy, a chance correlation, an association coefficient (or contingency), a relative risk, an absolute and a relatively lowered risk, a prognostic value of positive result and a prognostic value of negative result [3]. The collected data was processed on the personal computer in MS Excel and SPSS software on the basis of the lists of conjugation with the calculated indices of diagnostic value as well as the software Statistica 6.0 with the use of descriptive statistics and t-criterion by Student (William Silly Gosset) to compare the samples with a normal distribution. We may consider the difference a reliable one when $p < 0.05$, $p < 0.01$ and $p < 0.001$. The connection between active EBV infection and the feature was considered confirmed under the condition of the exceeding by the module of association coefficient 0.5 (or 0.3 for contingency coefficient).

The Results of Research and its Discussion. The Results of the **first step** of the research have been provided in the **table 1**.

According to the results of general blood test of the patients with SLE and active EBV infection provided in the **table 1**, we have discovered the reliable connection between the markers, namely: anemia, lymphopenia, monocytosis and accelerated ESR and also the evidence of active EBV infection. Consequently, we have detected anemia in 14 patients of RG and in 62 patients of CG. The sensitivity of index for the diagnostics of infection amounts to 87.50 %,

Table 1 – Diagnostic Value of Changes in General Blood Test among the Patients with Systemic Lupus Erythematosus with the Active Epstein-Barr Virus Infection (%; sensitivity; specificity; accuracy; correlation of chances; coefficients; risk) depending on the case frequency

General Blood Test Indices	Sensitivity	Specificity	Accuracy	Chance Correlation	Association Correlation	Contingency Coefficient	Relative Risk	Prognostic Value of Positive Result	Prognostic Value of Negative Result
Anemia	87.50	39.81	46.22	4.63	0.64	-	3.96	18.42	95.35
Leukopenia	25.00	79.61	72.27	1.30	0.13	-	1.25	16.00	87.23
Leukocytosis	18.75	85.44	76.47	1.35	0.15	-	1.29	16.67	87.13
Thrombocytosis	0.00	93.75	81.08	0.00	-1.00	-0.09	0.00	0.00	85.71
Thrombocytopenia	13.33	87.50	77.48	0.77	0.04	-	1.07	14.29	86.60
Lymphopenia	43.75	80.00	75.00	3.11	0.51	-	2.56	25.93	89.89
Lymphocytosis	6.25	85.44	74.79	0.39	-0.44	-	0.43	6.25	85.44
Monocytosis	43.75	86.41	80.67	4.94	0.66	-	3.63	33.33	90.82
Acceleration of ESR	81.25	46.60	51.26	3.78	0.58	-	3.25	19.12	94.12

specificity – 39.81 %, accuracy – 46.22 %. Anemia was detected by 4,63 times more frequently among the patients with active EBV infection than among the patients without active infection. The risk of having active EBV infection was by 3.96 times higher in the case of anemia. We found out a confirmed connection between the marker and belonging to the group with active EBV infection (association coefficient 0.64). Prognostic value of the result, thereby the evidence of aggressive EBV infection in case of anemia amounts to 18.42 %, when its absence in 95.35 % testified to the destitution of active EBV infection.

The decrease of the number of lymphocytes was detected in 7 patients of RG and in 20 patients of CG. Lymphopenia was detected by 3.11 times more frequently among the patients with active EBV infection (the sensitivity of index was 43.75 %, specificity – 80.00 %, accuracy – 75.00 %), than without it. The risk of the rise of active EBV infection was by 2.56 times higher in case of lymphopenia. We have detected a reliable connection between lymphopenia and the belonging to the group with active EBV infection (association coefficient 0.51). The increase of the number of lymphocytes was detected in 1 patient with active EBV infection and in 15 patients without it. The sensitivity of the index for infection diagnostics amounts to 6.25 %, specificity – 85.44 %, accuracy – 74.79 %. We found out unreliable direct connection between the feature and the relation with the group with active EBV infection (association coefficient -0.44). Prognostic value, namely the evidence of active EBV infection in case of lymphopenia amounted to 25.90 %, when it was absent, 89.89 % of patients testified to the absence of active EBV infection.

Monocytosis in 43.75 % of RG patients and in 13.59 % of CG patients. So, the sensitivity of indices for active infection amounted to 43.75 %, specificity – 86.41 %, accuracy – 80.67 %. Monocytosis was by 4.94 times more frequently detected in the patients with active EBV infection than without it. We also detected a reliable connection between the marker and belonging to the group with active EBV infection (association coefficient 0.66). Prognostic value of the result, namely the evidence of active EBV infection in case of monocytosis amounted to 33.33 %, its absence testified to the absence of active EBV infection in 90.82 % of patients.

We found out accelerated ESR in 81.25 % of patients with active EBV infection. Among the patients without active EBV infection accelerated ESR was detected in 53.40 % of patients. Accelerated ESR was detected by 3.78 times more frequently in the patients with active EBV infection than without it. The sensitivity of the index of active infection was 81.25 %, specificity – 46.60 %, accuracy– 51.26 %. We discovered the connection between the marker and the belonging to the group with active EBV infection (direct connection, association coefficient 0.58). Prognostic value of the result, namely the evidence of active EBV infection in case of accelerated ESR amounted to 19.12 %, when its destitution was in 94.12 % and testified to the absence of active EBV infection.

The results of a conducted research allowed us to claim that monocytosis, anemia, accelerated ESR and lymphopenia were most frequently and reliably detected in the patients with SLE and active EBV infection. Similar results described researchers [4] about the connection of anemia, thrombocytopenia and leukopenia in the patients with SLE with active viral infections.

The results of **the second step** fulfillment of our research concerning the study of separate indices of biochemical blood test is provided in **table 2**.

Table 2 – Diagnostic Value of Changes in Biochemical Changes among the Patients with Systemic Lupus Erythematosus with Active Epstein-Barr Virus Infection (%; sensitivity; specificity; accuracy; chances correlation; coefficients; risk) depending on the frequency of cases

Indices of biochemical blood test	Sensitivity	Specificity	Accuracy	Chances Correlation	Association Coefficient	Relative Risk	Prognostic Value of Positive Result	Prognostic Value of Negative Result
The Increase of the Content of Total Cholesterol	64.29	44.44	47.12	1.44	0.18	1.37	15.25	88.89
The Increase of Creatinine Content	12.50	97.06	85.60	4.71	0.65	3.23	40.00	87.61
The Increase of the Content of Glucose	12.50	92.23	81.51	1.70	0.26	1.56	20.00	87.16
The Increase of the Content of General Bilirubine	6.25	90.29	78.99	0.62	-0.23	0.65	9.09	86.11
Hyperaspartaminotransferarsemia	31.25	87.38	79.83	3.15	0.52	2.55	27.78	89.11
Hyperalaninaminotransferasemia	37.50	90.29	83.19	5.58	0.70	3.86	37.50	90.29
The Increase of the Content of C- reactive albumen	56.25	55.34	55.46	1.59	0.23	1.50	16.36	89.06
Positive Rheumatoid Factor	31.25	77.67	71.42	1.58	0.23	1.48	17.86	87.91
The Increase of the Caption of Antistreptolisine	6.25	55.34	48.74	0.08	-0.85	0.10	2.13	79.17

The results presented in the **table 2** showed a reliable connection between the indices, namely: the increase of the content of creatinine, hyperalaninaminotransferasemia and the increase of hyperaspartataminotransferasemis and the increase of the caption of antistreptolisine O (ASLO), and the evidence of active EBV infection.

As a result, we have detected the increase of the content of creatinine in 2 patients of RG and CG. The sensitivity of the index for diagnostics of active infection amounts to 12.50 %, specificity – 97.06 %, accuracy– 85.60 %. The increase of the content of creatinine was detected by 4.71 times more frequently in the patients with active EBV infection than without it. The risk of having active EBV infection in case of creatinine increase is in 3.23 cases higher. We saw the connection between the increase of the content of creatinine and the belonging to the group with active EBV infection (association coefficient 0.65). Prognostic value of the result, namely the evidence of active EBV infection in case of the increase of creatinine amounts to 40.00 %, absence – y 87.61 % testified to the destitution of active EBV infections.

Hyperaspartataminotrasferasemia was detected in 31.25 % RG patients and in 12.62 % of CG patients. The sensitivity of the indices of diagnostics of active EBV infection amounted to 31.25 %, specificity – 87.38 %, accuracy – 79.83 %. Hyperaspartataminotransferasemia was detected by 3.15 times more often in the patients with active EBV infection than without it. The risk of having active EBV infection in case of hyperaspartataminotransferasemia was by 2.55 times higher. In general, we discovered a confirmed direct connection between hyperaspartaminotransferasemia and dependence on the group with active EBV infection (association coefficient 0.52). Prognostic value of the result, namely the evidence of active EBV infection in case of hyper aspartataminotransferasemia amounted to 27.78 %, the absence – in 89.11 % testifies to the destitution of active EBV infection.

We detected hyperalaninaminotransferasemia in 6 patients of RG and 10 ones of CG. It was by 5.58 times more frequently in the patients with active EBV infection than without it. The sensitivity of the indices of diagnostics of active EBV infection amounted to 37.50 %, specificity – 90.29 %, accuracy – 83.19 %. In case of hyperalaninaminotransferasemia the patients had a higher risk of having active EBV infection by 3.86 times. We found out a statistically reliable connection between the marker and the dependence on the group with active EBV infection (direct connection, association coefficient 0.70). Prognostic value of the result, namely the evidence of active EBV infection in case of hyper alaninaminitransferasemia amounted to 37.50 %, absence – y 90.25 % testifies to the destitution of active EBV infection.

The increase of the caption of ASLO was detected in 1 patient with active EBV infection and in 46 ones without it. The sensitivity of the index for the diagnostics of active infection amounted to 6.25 %, specificity – 55.34 %, accuracy – 48.74 %. We detected a

statistically reliable connection between the index and active EBV infection (a confirmed inverted connection, association coefficient -0.85).

According to the obtained data, hyperalaninaminotransferasemia, the increase of creatinine content and hyperaspartataminotransferasemia were more often detected in the patients with active EBV infection, when the increase of the caption of ASLO – in the ones without active EBV infection.

The results of our research are similar to the ones of Chinese researchers [5], who described the deviations of the liver functions in the patients with active EBV infection. The researchers [6] also describe the connection of active EBV infection with the rise of autoimmune hepatitis.

The results of the analysis of changes of protein graph in the patients with SLE which has been fulfilled at the **third step** of our research are provided in **table 3**.

Analyzing the changes in proteinogram of the patients with SLE, we discovered a reliable connection between the markers, namely: the increase of the content of α_1 – globulins, the decrease of the content of γ-globulins, and the evidence of EBV infection.

This way, we discovered 1 patient in RG with the decreased content of α_1-globulins. The same number of patients was discovered in CG. The sensitivity of indices for the diagnostics of active infection amounted to 9.09 %, specificity – 98.73 %, accuracy – 87.78 %. We found out a statistically reliable connection between the indices and the belonging to the group with active EBV infection (the coefficient of contingency 0.77). Prognostic value of the result, namely the evidence of active EBV infection in case of the decrease of the content of α_1-globulins amounted to 50,00 %, adestitution – y 88.64 % testified to the absence of active EBV infection.

We detected the increase of the content of γ-globulins in 6 patients of RG and in 21 patients of CG. The sensitivity of the marker amounted to 54.55 % concerning the detection of active infection, specificity – 73.42 %, accuracy – 71.11 %. The increase of the content of γ-globulins was by 3.31 times more frequently detected in the group of patients with active EBV infection. The received results testified to a confirmed direct connection between the increase of content of γ-globulins and the belonging to the group with activee EBV infection (association coefficient 0.54). Prognostic value of the result, namely the evidence of active EBV infection in case of the increase of the content of γ-globulins amounts to 22.22 %, absence – in 92.06 % testified to the destitution of active EBV infection.

The results of the conducted analysis of changes in proteinogram of the patients with SLE allowed us to claim that hypergamaglobulunemia and hypo -α_1 – globulinemia are more often detected in the patients with active EBV infection.

The results of the analysis of the content of circulating immune complexes (CIC) during **the fourth step** of our research is presented in **table 4**.

We detected the increase of the caption of average CIC in 62.50 % of RG patients. Such changes have been detected in 31.25 % of patients of RG. The sensitivity of the marker was 62.50 % concerning the detection of active infection, specificity – 68.75 %, accuracy – 68.06 %. We confirmed a reliable connection between the marker and the dependence on active EBV infection (association coefficient 0.57). Prognostic value of the result, namely the evidence of active EBV infection in case of the increase of the caption of average CIC amounted to 20.00 %, absence – y 93.62 % testifies to the destitution of active EBV infection.

Table 3 – Diagnostic Value of the Changes in Proteinogram of the Patients with Systemic Lupus Erythematous with Active Epstein-Barr Virus Infection (%; sensitivity; specificity; accuracy; chances correlation; coefficient; risk) depending on the frequency of cases

The Indices of Protein graph	Sensitivity	Specificity	Accuracy	Correlation of Chances	Coefficient Association	Coefficient of Contingency	Relative Risk	Prognostic Value of Positive Result	Prognostic Value of Negative Result
Hypoproteinemia	0.00	95.60	85.29	0.00	-1	-0.07	0.00	0.00	88.76
Hypoalbunemia	54.55	53.16	53.33	1.36	0.15	-	1.31	13.95	89.36
The Decrease of the Content of α_1 - globulins	9.09	98.73	87.78	7.8	0.77	-	4.4	50.00	88.64
The Increase of the Content of α_2 - globulins	18.18	78.48	71.11	0.81	-0.10	-	0.83	10.53	87.32
The Increase of the Content of β-globulins	45.45	70.89	67.78	2.03	0.33	-	1.85	17.86	90.32
The Increase of the Content of γ-globulins	54.55	73.42	71.11	3.31	0.54	-	2.80	22.22	92.06

Table 4 – Diagnostic Value of the Content of Circulation Immune Complexes among the Patients with Systemic Lupus Erythematosus with Active Epstein – Barr Virus Infection (%; sensitivity; specificity; accuracy; chances correlation; coefficients; risk) depending on the frequency of cases

Immunological Indices	Sensitivity	Specificity	Accuracy	Chances Correlation	Association Coefficient	Contingency Coefficient	Relative Risk	Prognostic Value of Positive Result	Prognostic Value of Negative Result
The Increase of the Caption of Big CIC	22.22	64.18	59.21	0.51	-0.32	-	0.55	7.69	86.00
The Increase of the Caption of Average CIC	62.50	68.75	68.06	3.67	0.57	-	3.13	20.00	93.62
The Increase of the Caption of Small CIC	100.00	6.25	16.67	-	1.00	0,09	-	11.76	100.00

The results of a conducted analysis of the caption of CIC in the patients with SLE allowed us to claim that the increase of the caption of average CIC were more frequently detected in the patients with active EBV infection.

The results of the study of specific immunological research in the patients with SLE, conducted at the **fifth step of our research**, are presented in **table 5.**

The results presented in **table 5** showed a reliable connection between the indices, namely: the increase of the caption ANA and the decrease of index of general complement and the evidence of active EBV infection.

This way, the increase of the caption of ANA was detected in 14 patients of RG and in 69 patients of CG. The sensitivity of the marker amounted to 93.33 % concerning the detection of active infection, specificity – 28.13 %, accuracy – 36.94 %. The received results testified to a confirmed direct connection between the belonging to the group with active EBV infection (association coefficient 0.69).

Prognostic value of the result, namely the evidence of active EBV infection in case of the increase of the caption ANA amounted to 16.87 %, absence – y 96.43 % testified to the destitution of active EBV infection.

There was a decrease of the index of general complement in 87.50 % of patients with active EBV infection and in 58.33 % of patients in the group without infection. The sensitivity of the marker is 87.50 % concerning the detection of active infection, specificity – 41.67 %, accuracy – 50.00 %. The decrease of the indices of general complement was more frequently detected in the patients with active EBV infection than without it. We discovered a confirmed direct connection between the marker and belonging to the

Table 5 – Diagnostic Value of Immunological Changes among the Patients with Systemic Lupus Erythematosus with Active Epstein - Barr Virus Infection (%; sensitivity; specificity; accuracy; chances correlation; coefficient; risk) depending on the frequency of cases

Immunological Indices	Sensitivity	Specificity	Accuracy	Chances Correlation	Association Coefficients	Contingency Coefficients	Relative Risk	Prognostic Value of Positive Result	Prognostic Value of Positive Result
LE-cells	43.75	77.67	73.11	2.71	0.46	-	2.31	23.33	89.89
The Increase of the Caption of Antibodies to double stranded DNA (anti- dsDNA)	100.00	19.80	30.77	-	1.00	0.18	-	16.49	100.00
The Increase o the Caption of antinuclear antibodies (ANA)	93.33	28.13	36.94	5.48	0.69	-	4.72	16.87	96.43
The Increase of the Caption of Antiphospholipide Antibodies of IgM	12.50	65.31	70.21	0.65	-0.21	-	0.69	12.50	82.05
The Increase of the Caption of Antiphospholipide Antibodies of IgG	25.00	82.50	72.92	1.57	0.22	-	1.44	22.22	84.62
The Decrease of the Indices of General Complement	87.50	41.67	50.00	5.00	0.67	-	4.00	25.00	93.75

group with active EBV infection (association coefficient 0.67).

The results of the analysis of specific immunological research allowed us to claim that the increase of the caption ANA and the decrease of the index of general complement were more frequently detected in the patients with SLE with active EBV infection.

The results of the detection of diagnostic value of the constellations of non-viral laboratory markers of active EBV infections in the patients with SLE (**the sixth step**), among which there was a general blood test, proteinogram, biochemical analysis, the determination of circulating immune complexes, specific immunological research did not let us detect peculiar constellations by the sensitivity, specificity and accuracy among them.

Conclusion. The evidence of active Epstein-Barr virus infection from the complex of non-viral laboratory markers in the patients with Systemic Lupus Erythematosus was proved by the evidence of hypo α_1-globulinemia – (association coefficient 0.77), or hyperalaninaminotransferasemia (0.70), or the increase of the caption of antinuclear antibodies (0.69), or the decrease of the indices of general complement (0.67), or monocytosis (0.66), or the decrease of the content of creatinine (0.65), or anemia (0.64), or increase of ESR (0.58), or the decrease of the caption of average circulating immunological complexes (0.57), or hypergamaglobulinemia (0.54), or hyperaspartataminotransferasemia (0.52), or lymphopenia (0.51), which may be used in diagnostic algorithm.

We did not discover particular constellation according to the sensitivity, specificity and accuracy among non-viral laboratory markers of active Epstein-Barr virus infection in the patients with Systemic Lupus Erythematosus.

Prospects of further researches is the studying of the influence of active Epstein- Barr viral infection for disease activity in patients with systemic lupus erythematosus.

References

1. Pokrovska TV. Khronichna Epshteyna-Barr virusna infektsiya – aktualni pytannya [Chronic Epstein-Barr viral infection - topical issues]. *Infektsiyni khvoroby*. 2014; 2: 70-4. [Ukrainian]
2. Osipova LS. Osobennosti diagnostiki gerpeticheskikh infektsiy [Features of the diagnosis of herpetic infections]. *Zdorove zhenshchiny*. 2014; 8(94): 146-50. [Russian]
3. Album A, Norrel S. *Introduction to modern epidemiology*. Maty Rahu; per from english I Bonya. Estonia Tallinn: Institute of Experiments and Clinic Medicine; 1996. 122 p. [Russian]
4. Ramos-Casals M, Cuadrado MJ, Alba P, Sanna G, Brito-Zeron P, Bertolaccini L, et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2008; 87(6): 311-8.
5. Xu N, Fan HW, Huang XM, Wang Y, Sha Y, Jiao Y, et al. Clinical features of adult patients with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2018 Nov 1; 57(11): 811-5.
6. Peng H, Lim T, Nam J, Lee J. Autoimmune hepatitis following Epstein-Barr virus infection: a diagnostic dilemma. *BMJ Case Rep.* 2019; 12: e229615.

УДК 616.5-002.525.2:616.988.55]-07

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ НЕВІРУСОЛОГІЧНИХ ЛАБОРАТОРНИХ МАРКЕРІВ АКТИВНОЇ М. Е. ЕПШТЕЙНА-І. БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І., Циганик Л. В., Романюк О. Т.

Резюме. У всьому світі активно вивчається проблема вірусу М. Е. Епштейна - І. Барр, який займає важливе місце в структурі інфекційних хвороб. Згідно матеріалів Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 90,00-100,00 % дорослого населення інфіковані цим вірусом. Особливо важливим є вивчення впливу вірусу у хворих системним червоним вовчаком, оскільки первинне інфікування вірусом може сприяти загостренню хвороби, або ж його реактивація може вплинути на перебіг та прояви системного червоного вовчака, а це, в свою чергу, може ускладнити діагностику та лікування недуги. Діагностична цінність доступних невірусологічних гематологічних досліджень вивчена недостатньо. У рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю системного червоного вовчака у дослідження залучено 120 хворих. Окрім рутинних обстежень, пацієнтам проводилось визначення інфекції вірусу М. Е. Епштейна - І. Барр шляхом виявлення антитіл IgM та IgG до вірусу у сироватці крові. Як свідчать результати дослідження загального аналізу крові у хворих на системний червоний вовчак із активною інфекцією вірусу М. Е. Епштейна - І. Барр, виявлено достовірний зв'язок між маркером, а саме: анемією, лімфопенією, моноцитозом та прискоренням ШОЕ, та наявністю активної інфекції вірусу М. Е. Епштейна - І. Барр. Аналізуючи результатів показників біохімічного аналізу крові, нами виявлено достовірний зв'язок між показником, а саме: збільшенням вмісту креатиніну, гіпераланінамінотрансфераземії, гіпераспартатамінотрансфераземії та збільшенням титру антистрептолізину О (АСЛО), та наявністю активної інфекції вірусу

М. Е. Епштейна - І. Барр. Також виявлено достовірний зв'язок між маркерами, а саме: зменшенням вмісту α_1 – глобулінів, збільшенням вмісту γ-глобулінів, та наявністю активної інфекції вірусу М. Е. Епштейна - І. Барр. Збільшення титру середніх ЦІК, збільшення титру ANA і зменшення показника загального комплементу частіше виявляють у хворих із активною інфекцією вірусу М. Е. Епштейна - І. Барр. Про наявність у хворих на системний червоний вовчак активної інфекції вірусу М. Е. Епштейна - І. Барр з комплексу невірусологічних лабораторних маркерів достовірно частіше свідчить наявність гіпо-α_1 –глобулінемії, або гіпераланінамінотрансфераземії, або збільшення титру антинуклеарних антитіл, або зменшення показника загального комплементу, або моноцитозу, або збільшення вмісту креатиніну, або анемії, або прискорення швидкості осідання еритроцитів, або збільшення титру середніх циркулювальних імунних комплексів, або гіпергамаглобулінемії, або гіпераспартатамінотрансфераземії, або лімфопенії, що може бути використано в діагностичному алгоритмі. Характерних констеляцій за чутливістю, специфічністю та точністю серед невірусологічних лабораторних маркерів активної інфекції вірусу М. Е. Епштейна - І. Барр у хворих на системний червоний вовчак не виявлено.

Ключові слова: системний червоний вовчак, М. Е. Епштейна - І. Барр вірус, діагностика.

УДК 616.5-002.525.2:616.988.55]-07

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ НЕВИРУСОЛОГИЧНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ АКТИВНОЙ М. Е. ЭПШТЕЙНА-И. БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. И., Циганик Л. В., Романюк О. Т.

Резюме. Во всем мире активно изучается проблема вируса М. Е. Эпштейна - И. Барр, который занимает важное место в структуре инфекционных болезней. Согласно материалам Всемирной организации здоровья, около 90,00-100,00% взрослого населения инфицированы этим вирусом. Особенно важным является изучение влияния вируса у больных системной красной волчанкой, поскольку первичное инфицирование вирусом может способствовать обострению болезни, или же его реактивация может повлиять на ход и проявления системной красной волчанки, а это, в свою очередь, может затруднить диагностику и лечение болезни. Диагностическая ценность доступных невирусологичних гематологических исследований изучена недостаточно. В рандомизированное способ с предыдущей стратификации при наличии системной красной волчанки в исследование привлечено 120 больных. Кроме рутинных обследований, пациентам проводилось определение инфекции вируса М. Е. Эпштейна-И. Барр путем выявления антител IgM и IgG к вирусу в сыворотке крови. Как свидетельствуют результаты исследования общего анализа крови у больных системной красной волчанкой с активной инфекцией вируса М. Е. Эпштейна-И. Барр, обнаружено достоверная связь между маркером, а именно: анемией, лимфопенией, моноцитозом и ускорением СОЭ, и наличием активной инфекции вируса М. Е. Эпштейна-И. Барр. Анализируя результатов показателей биохимического анализа крови, нами обнаружено достоверная связь между показателем, а именно: увеличением содержания креатинина, гипераланинаминотрансфераземии, гипераспартатаминотрансфераземии и увеличением титра антистрептолизина О (АСЛО), и наличием активной инфекции вируса М. Е. Эпштейна - И. Барр. Также обнаружено достоверная связь между маркерами, а именно: уменьшением содержания α1 - глобулинов, увеличением содержания γ-глобулинов, и наличием активной инфекции вируса М. Е. Эпштейна - И. Барр. Увеличение титра средних ЦИК, увеличение титра ANA и уменьшение показателя общего комплемента чаще обнаруживают у больных с активной инфекцией вируса М. Е. Эпштейна - И. Барр. О наличии у больных системной красной волчанкой активной инфекции вируса М. Е. Эпштейна - И. Барр из комплекса невирусологичних лабораторных маркеров достоверно чаще свидетельствует наличие гипо- α1 -глобулинемии, или гипераланинаминотрансфераземии, или увеличение титра антинуклеарных антител, или уменьшение показателя общего комплемента, или моноцитоз, или увеличение содержания креатинина, или анемии, или ускорение СОЭ, или увеличение титра средних циркулирующих иммунных комплексов, или гипергамаглобулинемия, или гипераспартатаминотрансфераземии, или лимфопении, что может быть использовано в диагностическом алгоритме. Характерных констелляций по чувствительности, специфичности и точности среди невирусологичних лабораторных маркеров активной инфекции вируса М. Е. Эпштейна - И. Барр у больных системной красной волчанкой не обнаружено.

Ключевые слова: системная красная волчанка, М. Е. Эпштейна - И. Барр вирус, диагностика.

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.

Стаття надійшла 25.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.166
УДК 616.334-007.271

Бабій О. М., Тарабаров С. О., Шевченко Б. Ф., Пролом Н. В., Галінський О. О.

МАНОМЕТРІЯ У ХВОРИХ З ПІЛОРОДУОДЕНАЛЬНИМ СТЕНОЗОМ ВИРАЗКОВОГО ҐЕНЕЗУ

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Дніпро, Україна

Aleksandr_babiy@ukr.net
mozya@ua.fm

Мета – оцінити моторно-кінетичну функцію сфінктерного апарату вихідного відділу шлунка у хворих з пілородуоденальним стенозом виразкового ґенезу.

У відділенні хірургії органів травлення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» за 2014-2019 роки обстежено 92 хворих зі стенозом пілородуоденальної зони виразкового ґенезу. В залежності від ступеня стенозу хворі були розподілені на 2 групи: I група – 35 пацієнтів з компенсованим стенозом, II група – 57 хворих з субкомпенсованим стенозом. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Всім пацієнтам виконувалось хірургічне лікування з використанням мініінвазивних оперативних втручань. Для реєстрації тонусу області стеноза пілородуоденальної зони застосовувалась манометрія балонним методом.

Встановлено, що середнє значення рівня тиску в II групі складало (63,5±2,1) мм рт.ст., що у 2,2 рази ($p<0,001$) вище порівняно I з групою (29,5±1,6) мм рт.ст. та у 3,7 рази ($p<0,001$) порівняно з пацієнтами контрольної групи (17,3±1,5) мм рт.ст. Проведення ROC-аналізу щодо застосування рівня тиску пілородуоденальної зони за даними манометрії в якості діагностичного критерію ступеню стенозу, дозволило встановити високу якість діагностичної моделі для компенсованого (AUC=0,846 (95% ДІ 0,723-0,929; $p<0,0001$) та для субкомпенсованого (AUC=0,924 (95% ДІ 0,853-0,967; $p<0,0001$) стенозів. Доведено що манометрія балонографічним методом має кореляційний зв'язок з ендоскопічним ($r=-0,56$; $p<0,001$)) та рентгенографічним ($r=0,52$; $p<0,001$)) методами в діагностиці ступеню стенозу та оцінці віддалених результатів лікування пацієнтів зі стенозом пілородуоденальної зони.

Виконання манометрії у хворих з пілородуоденальним стенозом виразкового ґенезу сприяє диференційованому вибору методу хірургічного лікування, а саме ендоскопічному або ендолапароскопічному, які дозволяють зберегти функцію пілоруса.

Ключові слова: виразкова хвороба, стеноз пілородуоденальної зони, манометрія, ендоскопічна балонна пілоро- та дуоденопластика, ендолапароскопічне втручання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у рамках НДР «Вивчити основні порушення сфінктерного апарату при патології езофагогастродуоденальної зони, розробити та удосконалити способи їх діагностики і хірургічної корекції з застосуванням малоінвазивних технологій», № держ. реєстрації 0117U000579.

Вступ. Пілородуоденальний стеноз – одне з серйозніших ускладнень виразкової хвороби дванадцятипалої кишки (ДПК), при якому порушується евакуація вмісту з шлунка, що веде до порушення нутрітивного статусу пацієнтів і розвитку важких розладів гомеостазу. В останні роки частота пілородуоденального стенозу серед пацієнтів з виразковою хворобою варіює від 10 до 63,5 % випадків та в середньому складає 15-30 % [1, 2]. За даними різних авторів, грубі рубцеві ураження саме воротаря зустрічаються лише у 5-7 % випадків [1, 2], що потребує пілороруйнуючих або резекційних хірургічних втручань. У тих випадках, коли є стеноз ДПК без зміненого пілоричного відділу шлунка, є шанс для його збереження, що дає принципову можливість застосування органозберігаючих хірургічних втручань [2]. Завдяки сучасному розвитку ендоскопічних та лапароскопічних технологій, стало можливим виконувати таким пацієнтам ізольовані ендоскопічні або мініінвазивні комбіновані втручання. Але вибір органозберігаючих методів хірургічного лікування при виразковому стенозі ДПК потребує визначення показань.

Одним з факторів патогенезу виразкової хвороби та її ускладнень є порушення роботи сфінктерного апарату пілородуоденальної зони в зв'язку з розвитком фіброзно-рубцевих змін [2, 3, 4]. Однією з головних методик вивчення моторно-кінетичної функції сфінктерного апарату пілородуоденальної зони поряд з рентгеном є манометрія [5, 6, 7].

Отже, вивчення цього питання у хворих зі стенозом пілородуоденальної зони виразкового

ґенезу представляє зацікавленість вчених у сприянні диференційованого підходу до визначення методу лікування [8, 9, 10].

Мета дослідження – оцінити моторно-кінетичну функцію сфінктерного апарату вихідного відділу шлунка у хворих з пілородуоденальним стенозом виразкового ґенезу.

Матеріал та методи дослідження. У відділенні хірургії органів травлення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» за 2014-2019 роки обстежено 92 хворих з пілородуоденальним стенозом виразкового ґенезу. Ступінь стенозу визначали на основі комплексної оцінки ендоскопічних, рентгенологічних та клінічних обстежень з використанням клінічної класифікації ступеня стенозу Ю. М. Панцирєва та А. А. Грінберга (1979) [2].

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. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

В залежності від ступеня стенозу хворі були розподілені на 2 групи: I група – 35 пацієнтів з компенсованим стенозом, II група – 57 хворих з субкомпенсованим стенозом. Серед обстежених хворих 71 чоловік і 21 жінка, віком 38-56 років (в середньому 45,3±5,2 роки). Хворим з декомпенсованим стенозом виконання манометрії було неможливим внаслідок утруднення провести манометричний балон за ділянку стенозу, вони склали групу виключення. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Усім 92 пацієнтам виконувались мініінвазивні оперативні втручання: у 65 хворих – ізольована ендоскопічна балонна дуоденопластика, 27 – комбіноване лапароендоскопічне втручання.

Для реєстрації тонусу області стеноза пілородуоденальної зони застосовувалась манометрія. Було використано 2 метода: метод відкритого катетера та балонна манометрія під ендоскопічним контролем.

Метод реєстрації тиску з використанням відкритого катетеру базувався на водно-перфузійній технології. Система складалась з відкритого зонда-катетера, реєстраційного датчика та цифрового блока реєстрації. Підготовленому пацієнту вводили зонд в ДПК з діаметром просвіту 1,5 мм, розміщували його на кушетці в горизонтальному положенні. Вільний кінець підключали до трьохходового крану, з підключеною до нього інфузійною системою та ємністю з фізіологічним розчином 0,4 л, що була піднята на висоту 1,5 м від рівня вихідного отвору полімерної трубки зонда [7, 8].

В якості датчика використовувався прохідний датчик UTAH (DPT-248A) контролю тиску автоматичних перфузійних систем з двостороннім зв'язком. Датчик під'єднувався до блоку обробки сигналів підсилюючого та аналогового цифрового перетворювача, що об'єднувався в монітор нейрохірургічний МНХ-01. Дані з блока реєстрації передавались на персональний комп'ютер, де оброблялись відповідним програмним комплексом, виводились в візуальному вигляді та зберігались в виді таблиці в *.dat форматі.

Встановлено, що навіть з-за значного струму рідини за відносно невеликого діаметру полімерної трубки, сплески тиску при проходженні звужень мали низьку амплітуду та маскувались спонтанними скороченнями м'язової стінки травного каналу (**рис. 1**)

Отримані дані обґрунтували вибір методики балонної манометрії [9, 10]. Балонну манометрію під ендоскопічним контролем проводили в положенні лежачи на лівому боці, шляхом реєстрації зміни тиску в пневмобалоні що проходить через стеноз пілородуоденальної зони в напрямку знизу вгору. В якості реєструючого балона використовували

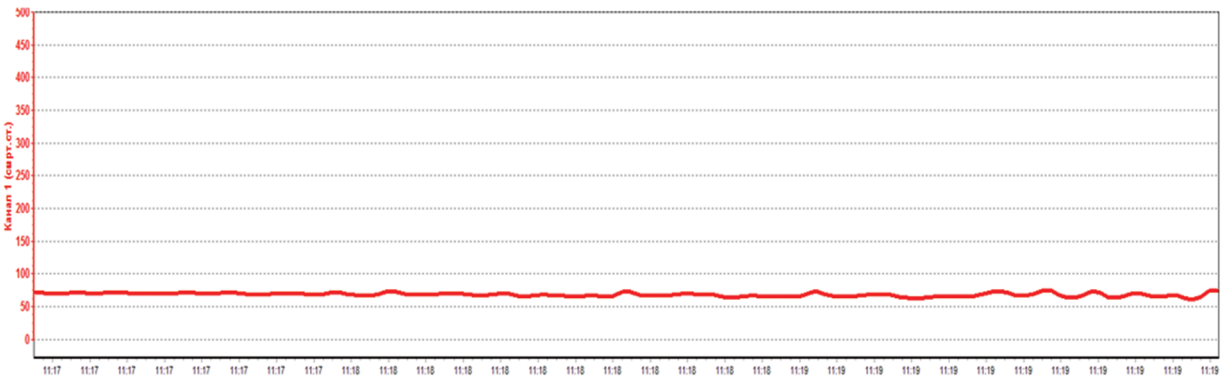

Рис. 1. Профіль тиску у перфузійній системі з відкритим катетером

фабричний ендоскопічний балон для літекстракції «Boston Scientific» (USA) діаметром до 20 мм і довжиною 20 мм, який має чітку залежність діаметру від об'єму введеного в нього повітря. Балон вводили через канал ендоскопа в просвіт ДПК, додавали 4 мл повітря в просвіт балона, після чого візуально оцінювали стабілізацію рівня тиску та розпочинали 30-секундний запис фонової моторної активності ДПК, далі з рівномірною швидкістю проводили балон через зону стенозу в шлунок, фіксуючи час сплеску рівня тиску в протоколі. Показники тиску в зоні інтересу розраховувались як відносна величина піку тиску при проходженні балону чи катетеру через зону інтересу мінус фоновий рівень тиску в нижче розташованому відділі травного каналу. Розкриття, положення та проходження балону оцінювалось візуально, та за можливості зберігалось з використанням відеоендоскопічного обладнання.

Отримані дані вимірювались в ум.од., для можливості порівняння значень дотримувались відповідності де 1 у.о.≈1 мм рт.ст. використовуючи в якості еталону анероїдний манометр з комплекту медичного сфігмоманометра. Дані пацієнтів, отримані методом відкритої катетерної манометрії, не враховували, тому що було майже неможливо досягти належного рівня повторюваності результатів, використовуючи ручне переміщення зонду та гравітаційний спосіб подачі рідини.

На **рисунку 2** представлено приклад запису профілю тиску в балоні на персональному комп'ютері.

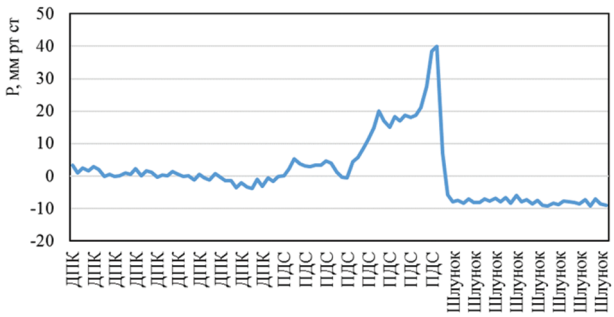

Рис. 2. Нативний запис профілю тиску в балоні у пацієнта з субкомпенсованим стенозом

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Statistica 6.0. Порівняння середніх значень здійснювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Для порівняння бінарних змінних використовували χ^2-тест. Різниця вважалася достовірною, якщо досягнутий рівень значущості (p) був нижчим за 0,05. Кореляційний аналіз виконували за Спірменом. Для оцінки діагностичної ефективності показників використовували ROC-аналіз з визначенням площі під ROC-кривою (AUC), оптимального порогового значення, чутливості і специфічності.

Результати дослідження. Аналіз рівня тиску пілородуоденальної зони у хворих зі стенозом виразкового ґенезу за допомогою манометрії балонним методом показав, що найбільші значення цього показника спостерігали у хворих з субкомпенсованим стенозом. Середнє значення рівня тиску в II групі складало (63,5±2,1) мм рт.ст., що у 2,2 рази вище порівняно I з групою – (29,5±1,6) мм рт.ст. (p<0,001) та у 3,7 рази порівняно з пацієнтами контрольної групи – (17,3±1,5) мм рт.ст. (p<0,001) (**рис. 3**).

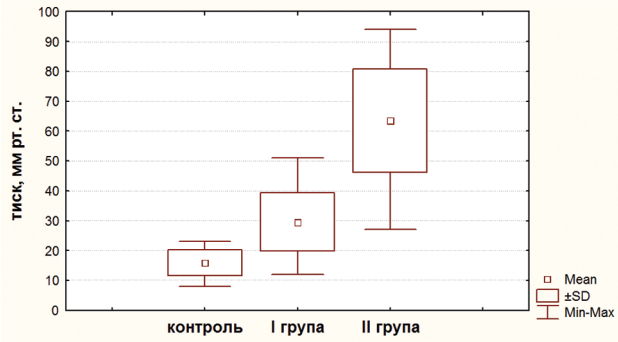

Рис. 3. Середній рівень тиску пілородуоденальної зони у обстежених хворих

При розподілі хворих за рівнем тиску пілородуоденальної зони виявлено, що у половини обстежених I групи рівень тиску знаходився у межах 26-40 мм рт.ст., в той час як в II групі лише у 14,1% пацієнтів отримані аналогічні показники тиску (χ^2=19,03; p<0,001). Натомість у більшості хворих з субкомпенсованим стенозом рівень тиску складав понад 60 мм рт.ст., при цьому в групі з компенсованим стенозом не виявлено жодного випадку спостереження аналогічних показників тиску (χ^2=30,13; p<0,001) (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Розподіл хворих зі стенозом виразкового ґенезу залежно від рівня тику пілородуоденальної зони

Рівень тиску	I група (n=35)		II група (n=57)		Критерій значущості, χ^2	Рівень значущості, p
	n	%	n	%		
20-25 мм рт.ст.	11	31,4	0	0	20,35	<0,001
26-40 мм рт.ст.	20	57,2	8	14,1	19,03	<0,001
41-60 мм рт.ст.	4	11,4	17	29,8	4,17	0,045
> 60 мм рт.ст.	0	0	32	56,1	30,13	<0,01

За даними рентгенологічного дослідження у хворих з компенсованим стенозом час евакуації барію зі шлунка складав в середньому (73,7±3,3) хв,

що в 1,7 рази менше, ніж у пацієнтів з субкомпенсованим стенозом – (121,8±2,9) хв, (p<0,001).

Спорожнення шлунка було різко сповільненим лише у 1 хворого із субкомпенсованим стенозом, у якого через 3 години від початку дослідження у шлунка залишалося 100,0% від прийнятої стандартної порції барієвої суспензії. При розгляді решти випадків відмічено, що у 32 (91,4%) пацієнтів I групи спорожнення шлунка було прискореним і час склав менше 1 години, в той час як в II групі таких випадків було 15 (26,3%) (χ^2=36,79; p<0,001). Водночас, у 41 (71,9%) обстежених хворих з субкомпенсованим стенозом, відмічався залишок барію у шлунку через 2 години від початку дослідження, що суттєво більше, ніж у пацієнтів з компенсованим стенозом – 3 (5,7%) випадків (χ^2=36,79; p<0,001). За результатами кореляційного аналізу встановлено кореляційний зв'язок між часом евакуації барію зі шлунка та рівнем тиску пілородуоденальної зони (r=0,52; p<0,001) (**рис. 4**).

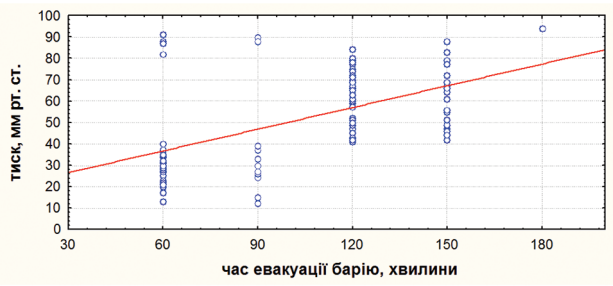

Рис. 4. Кореляційна взаємозалежність між рівнем тиску пілородуоденальної зони за даними манометрії та часом спорожнення шлунка при рентгенологічному дослідженні у обстежених хворих

При ендоскопічному дослідженні рубцеву деформацію виявлено у всіх пацієнтів. Звуження просвіту до 8-10 мм визначалось у 28 (24,6%) випадках лише у хворих з компенсованим стенозом. Звуження до 5-7 мм спостерігали у 55 (96,5%) хворих II групи, що в 4 рази більше порівняно з I групою – 7 (20,0%) випадків (χ^2=57,74; p<0,001). Лише у 2 (3,5%) хворих з субкомпенсованим стенозом відмічено звуження просвіту до 2-4 мм. Середній показник звуження просвіту ДПК у пацієнтів II групи склав (5,8±0,1) мм проти (8,2±0,2) мм у хворих I групи (p<0,001).

У хворих зі стенозом виразкового ґенезу встановлено зворотній кореляційний зв'язок між розміром звуження просвіту за даними ендоскопічного дослідження та рівнем тиску пілородуоденальної зони (r=-0,56; p<0,001) (**рис. 5**).

Проведення ROC-аналізу щодо застосування рівня тиску пілородуоденальної зони за даними манометрії в якості діагностичного критерію компенсованого стенозу та побудова відповідного графіку (**рис. 6**) дозволило встановити високу якість діагностичної моделі, так як AUC=0,846 (95 % ДІ 0,723-0,929; p<0,0001).

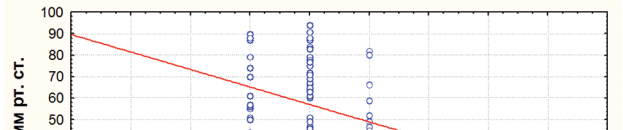

Рис. 5. Кореляційна взаємозалежність між рівнем тиску пілородуоденальної зони за даними манометрії та часом спорожнення шлунка при рентгенологічному дослідженні у обстежених хворих

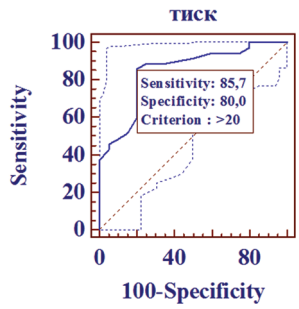

Рис. 6. ROC-крива щодо визначення порогового значення рівня тиску пілородуоденальної зони за даними манометрії для діагностики компенсованого стенозу виразкового генезу

Для диференційної діагностики субкомпенсованого стенозу оптимальним порогом класифікації, що забезпечує максимум чутливості та специфічності критерію, є значення тиску понад 40 мм рт.ст. (**рис. 7**). Площа під ROC-кривою AUC=0,924 (95% ДІ 0,853-0,967; p<0,0001) вказує на високу якість діагностичної моделі.

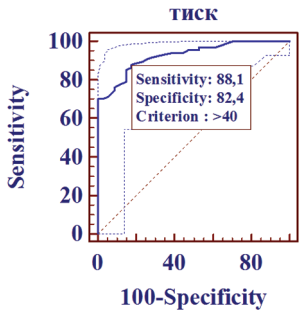

Рис. 7. ROC-крива тиску в ділянці звуження пілородуоденальної зони в якості діагностичного критерію субкомпенсованого стенозу виразкового ґенезу

Отже, аналіз результатів оцінки тиску пілородуоденальної зони у обстежених хворих показав

високу чутливість та специфічність даних манометрії у встановленні як компенсованого, так і субкомпенсованого стенозу виразкового ґенезу.

У всіх 92 пацієнтів з ізольованою балонною пілородуоденопластикою і комбінованим ендолапароскопічним втручанням досягнуто відновлення нормального діаметра пілородуоденальної зони – 10-15 мм (12,5±2 мм) та нормалізація тиску до 10-20 мм рт.ст. (14,5±6 мм рт.ст.)

Віддалений період спостереження склав від 6 до 27 місяців. У 2-х хворих (2,2%) з субкомпенсованим стенозом після ізольованої балонної пілородуоденопластики у віддаленому періоді виявлено підвищення тиску до 25 мм рт.ст., при цьому на рентгені та ендоскопії порушення евакуації та звуження не виявлено. У інших 90 пацієнтів (97,8%) після мініінвазивного ендолапароскопічного лікування у післяопераційному періоді оцінка моторно-кінетичної функції і внутрішньопорожнинного тиску пілородуоденальної зони за даними манометрії показала відновлення нормального тонусу та тиску в пілородуоденальній зоні (**рис. 8**).

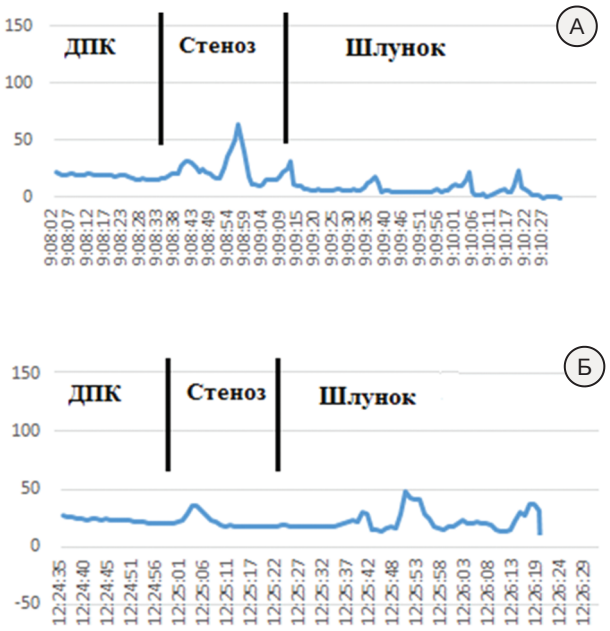

Рис. 8. Результати манометрії:
А) в доопераційному періоді; Б) через 12 місяців після ізольованої балонної пілородуоденопластики

Обговорення отриманих результатів. Манометрія – достатньо ефективний метод оцінки моторно-кінетичної функції у хворих з різними захворюваннями ШКТ [4, 7]. Однак порівняння різних методик манометрії в оцінці тонусу пілородуоденальної зони у хворих зі стенозом виразкового ґенезу показало значну перевагу балонного метода виміру тиску над методом «відкритого катетера».

Метод балонної манометрії показав високу чутливість (88,1%) та специфічність (82,4%) даних у встановленні як компенсованого, так і субкомпенсованого стенозу виразкового ґенезу та в оцінці віддалених результатів лікування.

Висновки

1. Виконання манометрії у хворих з пілородуоденальним стенозом виразкового ґенезу сприяє диференційованому вибору методу хірургічного лікування, а саме ендоскопічному або ендолапароскопічному, що дозволяє зберегти функцію пілоруса.
2. Встановлено, що середнє значення рівня тиску в II групі складало (63,5±2,1) мм рт.ст., що у 2,2 рази (p<0,001) вище порівняно I з групою (29,5±1,6) мм рт.ст. та у 3,7 рази (p<0,001) порівняно з пацієнтами контрольної групи (17,3±1,5) мм рт.ст.
3. Проведення ROC-аналізу щодо застосування рівня тиску пілородуоденальної зони за даними манометрії в якості діагностичного критерію ступеню стенозу, дозволило встановити високу якість діагностичної моделі для компенсованого (AUC=0,846 (95 % ДІ 0,723-0,929; p<0,0001) та для субкомпенсованого (AUC=0,924 (95% ДІ 0,853-0,967; p<0,0001) стенозів.
4. Доведено, що манометрія балонографічним методом має кореляційний зв'язок з ендоскопічним (між звуженням в мм і рівнем тиску пілородуоденальної зони (r=-0,56; p<0,001)) та рентгенографічним (між часом евакуації барію зі шлунка та рівнем тиску пілородуоденальної зони (r=0,52; p<0,001)) методами в діагностиці ступеню стенозу та оцінці віддалених результатів лікування пацієнтів зі стенозом пілородуоденальної зони.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується вивчення можливостей манометрії пілородуоденальної зони при іншій патології шлунково-кишкового тракту.

Referens

1. Durleshter VM, Didigov MT, Karipidi GK. Taktika lecheniya bol'nykh dekompensirovannym rubtsovo-yazvennym stenozom dvenadtsatiperstnoy kishki [Tactics of treatment of patients with decompensated scar-ulcerative stenosis of the duodenum]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2013; 7(142): 81-6. [Russian]
2. Dydyhov MT, Klyuchnykov OYu. Khyrurhycheskoe lechenye dekompensyrovannoho rubtsovo-yazvennoho stenoza dvenadtsatyperstnoy kyshky: rezektsyya zheludka yly duodenoplastyka [Surgical treatment of decompensed scar-ulcer stenosis of the duodenal gid: resection of the stomach or duodenoplasty]. *V myre nauchnikh otkrityy*. 2013; 2 (47): 175-96. [Russian]

3. Shestopalov SS, Kushnirenco OYu. Metodi registracii motornoy funkcii geludochno-kishechnogo trakta (obzor literaturi) [Methods of registration of motor function of gastrointestinal tract (review of literature)]. 2005: 55-66. Available from: https://pandia.ru/text/77/495/73066.php. [Russian]
4. Baker JR, Dickens JR, Koenigsknecht M, Frances A, Lee AA, Shedden KA, et al. Propagation Characteristics of Fasting Duodeno-Jejunal Contractions in Healthy Controls Measured by Clustered Closely-spaced Manometric Sensors. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019; 25: 188-95. PMID: 30646481. https://doi: 10.5056/jnm18112
5. Wang YT, Yazaki E, Sifrim D. High-resolution manometry: Esophageal disorders not addressed by the «Chicago classification». *J Neurogastroenterol Motil*. 2012; 8(4): 365-72. PMID: 23105996. https://doi: 10.5056/jnm.2012.18.4.365
6. Yanova OB, Valitova ER. Rol vodno-perfuionnoy manometrii v diagnostike zabolevanii pishchtvoda [Role of waterperfunic manometry in diagnostics of diseases of gullet]. *XI s'ezd Nauchnogo obshchestva gastroenterologov Rossii. Tezisi dokladov. CNII gastroenterologii*. 2011; 2011: 243. [Russian]
7. Rosen R, Garza JM, Tipnis N, Nurko S. An ANMS-NASPGHAN consensus document on esophageal and antroduodenal manometry in children. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018; 30: 132-9. https://doi.org/10.1111/nmo.13239
8. Truchmanov AS, Storonona OS, Ivashkin VT. Klinicheskoe znachenie issledovaniy dvigatelnoy funkcii pishevaritelnoy sistemi: proshloe, nastoyashee, budushee [Clinical value of research of motive function of the digestive system: the past, present, future]. *Rossiyskiy gurnal gastroenterologii gepatologii coloproktologii*. 2013; 23(5): 4-14. [Russian]
9. Aase S. Disturbances in the Balance Between Aggressive and Protective Factors in the Gastric and Duodenal Mucosa. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2016; 24: 163. https://doi.org/10.3109/00365528909091170
10. Scott SM, Gladman MA. Manometric, sensorimotor, and neurophysiologic evaluation of anorectal function. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008; 37(3): 511-38. PMID: 18793994. https://10.1016/j.gtc.2008.06.010

УДК 616.334-007.271

МАНОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ С ПИЛОРОДУОДЕНАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ ЯЗВЕННОГО ҐЕНЕЗА

Бабий А. М., Тарабаров С. А., Шевченко Б. Ф., Пролом Н. В., Галинский А. А.

Резюме. *Цель* – оценить моторно-кинетическую функцию сфинктерного аппарата выходного отдела желудка у больных с пилородуоденальным стенозом язвенного генеза.

В отделении хирургии органов пищеварения ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» за 2014-2019 годы обследовано 92 больных со стенозом пилородуоденальной зоны язвенного генеза. В зависимости от степени стеноза больные были разделены на 2 группы: I группа – 35 пациентов с компенсированным стенозом, II группа – 57 больных с субкомпенсированным стенозом. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Всем пациентам выполнялось хирургическое лечение с использованием миниинвазивных оперативных вмешательств. Для регистрации тонуса области стеноза пилородуоденальной зоны применялась манометрия баллонным методом.

Установлено, что среднее значение уровня давления во II группе составляло (63,5±2,1) мм рт.ст., что в 2,2 раза (p <0,001) выше по сравнению с I группой (29,5±1,6) мм рт.ст. и в 3,7 раза (p <0,001) по сравнению с пациентами контрольной группы (17,3±1,5) мм рт.ст. Проведение ROC-анализа по применению уровня давления пилородуоденальной зоны по данным манометрии в качестве диагностического критерия степени стеноза, позволило установить высокое качество диагностической модели для компенсированного (AUC=0,846 (95% ДИ 0,723-0,929; p<0,0001) и для субкомпенсированного (AUC=0,924 (95% ДИ 0,853-0,967; p<0,0001) стенозов. Доказано, что манометрия балонографическим методом имеет корреляционную связь с эндоскопическим (r=-0,56; p <0,001)) и рентгенографическим (r=0,52; p<0,001)) методами в диагностике степени стеноза и оценке отдаленных результатов лечения пациентов со стенозом пилородуоденальной зоны.

Выполнение манометрии у больных с пилородуоденальным стенозом язвенного генеза способствует дифференцированному выбору метода хирургического лечения, а именно эндоскопическому или эндолапароскопическому, которые позволяют сохранить функцию привратника.

Ключевые слова: язвенная болезнь, стеноз пилородуоденальной зоны, манометрия, эндоскопическая баллонная пилоро- и дуоденопластика, эндолапароскопические вмешательства.

UDC 616.334-007.271

Manometry in Patients with Pyloroduodenal Stenosis of Ulcerative Genesis

Babii O., Tarabarov S., Shevchenko B., Prolom N., Galinsky A.

Abstract. Manometry is a rather effective method of assessing motor-kinetic function in patients with various gastrointestinal diseases. However, the comparison of different manometry techniques in the evaluation of the tone of the pyloroduodenal zone in patients with ulcerative genesis of stenosis showed a significant advantage of the balloon pressure measurement method over the open catheter method.

The purpose of the work was to evaluate the motor-kinetic function of the pyloroduodenal sphincter in patients with pyloroduodenal stenosis of ulcerative origin.

Material and methods. 92 patients with stenosis of the pyloroduodenal zone of ulcerative origin were examined in the Department of Surgery of the Digestive Organs of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" for 2014-2019. Depending on the degree of stenosis, the patients were divided into 2 groups: group I included 35 patients with compensated stenosis, group II encompassed 57 patients with subcompensated stenosis. The control group consisted of 20 healthy individuals. All patients underwent surgical treatment using minimally invasive surgery. Balloon manometry was used to register the tonus of the stenosis region of the pyloroduodenal zone.

Results and discussion. The obtained results showed that the average value of the pressure level in group II was (63.5±2.1) mm Hg. Art., which was by 2.2 times ($p < 0.001$) higher compared with group I (29.5±1.6) mm Hg. Art. and by 3.7 times ($p < 0.001$) compared with patients in the control group (17.3±1.5) mm Hg. Art. ROC analysis on the use of the pressure level of the pyloroduodenal zone according to manometry as a diagnostic criterion for the degree of stenosis made it possible to establish a high quality diagnostic model for compensated (AUC=0,846 (95% CI 0,723-0,929; $p<0,0001$) and subcompensated (AUC=0,924 (95% CI 0,853-0,967; $p<0,0001$) stenoses. We proved that manometry using the balloon method had a clear correlation with endoscopic and radiographic methods in diagnosing the degree of stenosis and evaluating the long-term results of treatment of patients with pyloroduodenal stenosis.

The balloon manometry method showed high sensitivity (88.1%) and specificity (82.4%) of data in the establishment of both compensated and subcompensated ulcerative genesis and evaluation of long-term treatment results.

Conclusion. Performing manometry in patients with pyloroduodenal stenosis of ulcerative genesis promotes a differentiated choice of the method of surgical treatment, namely endoscopic or endolaparoscopic, which allows you to save the function of the pylorus.

Keywords: peptic ulcer, pyloroduodenal stenosis, manometry, endoscopic balloon pyloric and duodenoplasty, endolaparoscopic interventions.

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.

Стаття надійшла 21.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.173
УДК 617.58-577:616-074

Бондаренко С. Є.[1], Леонтьєва Ф. С.[1], Висоцький О. В.[2], Морозенко Д. В.[1,3], Глєбова К. В.[3], Гейдеріх О. Г.[3], Дубініна Н. В.[3], Котик А. В.[3]

БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ СИРОВАТКИ КРОВІ У ХВОРИХ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ОСТЕОАРТРОЗУ КУЛЬШОВОГО І КОЛІННОГО СУГЛОБІВ

[1]ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків, Україна

[2]Херсонська обласна клінічна лікарня, Україна

[3]Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

d.moroz.vet@gmail.com

Остеоартроз великих суглобів (кульшового і колінного) є дуже актуальною проблемою сучасної травматології та ортопедії. Діагностика захворювань суглобів у клінічній практиці ґрунтується на низці методів – клінічних, лабораторних та інструментальних, однак пацієнту із остеоартрозом великих суглобів необхідні також розгорнуті лабораторні обстеження.

Мета дослідження – проаналізувати результати біохімічного дослідження крові хворих на остеоартроз кульшового і колінного суглобів на різних стадіях захворювання.

Дослідження було проведено на базі відділу лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» у 2019 році. Всього для аналізу результатів клініко-лабораторного обстеження було відібрано 16 пацієнтів, 8 чоловіків та 8 жінок, 4 чоловіка та 4 жінки із I-II стадіями, а також 4 чоловіка та 4 жінки із III-IV стадіями остеоартрозу кульшового і колінного суглобів. Вік пацієнтів коливався в межах від 37 до 65 років. Стадія остеоартрозу оцінювалася згідно рентгенологічної класифікації Kellgren J. H. і Lawrence J. S. Контрольну групу складали 10 практично здорових людей, віком від 28 до 52 років. Серед них 6 чоловіків та 4 жінки. У якості матеріалу для дослідження була використана сироватка крові, у якій визначали: загальний білок, глікопротеїни, сіалові кислоти, хондроїтинсульфати, загальний кальцій, фосфор, холестерол, β-ліпопротеїни, активність лужної і кислої фосфатаз. Порівняння груп у динаміці проводили за параметричним критерієм Стьюдента із визначенням середнього (M) та його похибки (m).

Біохімічні показники крові у хворих на остеоартрозу на I–II стадіях захворювання були змінені частково. Вміст загального білка, кальцію, фосфору, кислої фосфатази холестеролу не відрізнялись від клінічно здорових осіб. Збільшення на початкових стадіях остеоартрозу вмісту сироваткових глікопротеїнів було на 28,3 %, сіалових кислот – на 26,2 % і хондроїтинсульфатів у 2 рази. Зростання активності лужної фосфатази було на 43,1 %, вмісту β-ліпопротеїнів у сироватці крові – на 34,9 %. Важкий перебіг захворювання на III-IV стадіях остеоартрозу супроводжується деструктивними процесами у кістковій тканині, що підтверджується зростанням активності лужної фосфатази на 87,0 %, а також кислої – на 41,6 %. Зростання активності кислої фосфатази вказує на деструкцію тканин суглобів.

Зростання вмісту глікопротеїнів і хондроїтинсульфатів відбувалося залежно від стадій остеоартрозу, що дозволяє застосовувати дані біохімічні тести для характеристики різних стадій захворювання. Збільшення активності лужної фосфатази, а також зростання активності кислої фосфатази на III-IV стадіях остеоартрозу відображають структурні зміни у кістковій та хрящовій тканині суглобів, зростання вмісту β-ліпопротеїнів вказує на можливу присутність вазопатій.

Ключові слова: остеоартроз, кульшовий суглоб, колінний суглоб, пацієнти, сироватка крові, біохімічні маркери.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у рамках НДР «Дослідити спільні ланки в механізмі патогенезу остеопорозу, остеоартрозу та остеохондрозу хребта для обґрунтування підходів до підвищення ефективності діагностики, профілактики та лікування», № держ. реєстрації 0117U001021.

Вступ. Остеоартроз великих суглобів (кульшового і колінного) є дуже актуальною проблемою

сучасної травматології та ортопедії. Діагностика захворювань суглобів у клінічній практиці ґрунтується на низці методів – клінічних, лабораторних та інструментальних [1, 2]. До клінічних та інструментальних методів діагностики захворювань суглобів відносять визначення індексів Лекена і WOMAC, визначення больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), рентгенографію, магнітно-резонансну томографію та комп'ютерну томографію [3]. Лабораторні методи дослідження включають визначення різноманітних біохімічних маркерів, які характеризують метаболічні порушення в організмі пацієнтів. До таких маркерів відносяться показники метаболізму колагену і протеогліканів, які є компонентами сполучної тканини суглобів, біохімічні маркери запалення – білки гострої фази, які віддзеркалюють ступінь системного запального процесу в організмі на різних стадіях остеоартрозу [4]. Біохімічні маркери можуть бути використані не лише для первинного дослідження пацієнтів із остеоартрозом великих суглобів, а й для контролю ефективності консервативного та оперативного лікування [5–7]. Під час консервативного лікування, яке зазвичай проводиться із використанням нестероїдних протизапальних препаратів, пацієнту із остеоартрозом великих суглобів необхідні розгорнуті лабораторні обстеження, які включають в себе, окрім маркерів метаболізму сполучної тканини, ферменти, показники обміну ліпідів, колоїдно-осадові проби тощо. Саме використання комплексу клініко-біохімічних маркерів крові дає лікарю інформацію про рівень метаболічних порушень в організмі хворих, що свідчить про актуальність обраної теми дослідження.

Мета дослідження – проаналізувати результати біохімічного дослідження крові хворих на остеоартроз кульшового і колінного суглобів на різних стадіях захворювання.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження було проведено на базі відділу лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України» у 2019 році. Всього для аналізу результатів клініко-лабораторного обстеження було відібрано 16 пацієнтів, 8 чоловіків та 8 жінок, 4 чоловіка та 4 жінки із I–II стадіями, а також 4 чоловіка та 4 жінки із III–IV стадіями остеоартрозу кульшового і колінного суглобів. Вік пацієнтів коливався в межах від 37 до 65 років. Обстеження проводили при первинному надходженні пацієнтів до клініки патології суглобів. При зборі анамнезу та клінічному дослідженні у хворих на гонартроз було встановлено наступні клінічні симптоми: біль з внутрішньої або передньої поверхні суглоба під час ходи, яка проходила у стані спокою, нестабільність суглоба, у хворих на коксартроз – кульгавість ураженої кінцівки, біль у пахвинній області з іррадіацією у коліно, обмеження ротації стегна та його відведення, згинання та розгинання, у важких випадках – атрофія м'язів стегна та сідниці, вкорочення кінцівки, виражена кульгавість.

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. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Після проведення клінічного дослідження хворим проводили рентгенографію уражених суглобів. Стадія остеоартрозу оцінювалася згідно рентгенологічної класифікації Kellgren J.H. і Lawrence J.S. [8]: I стадія – сумнівні зміни (сумнівне звуження суглобової щілини та можливі крайові остеофіти); II стадія – мінімальні прояви (визначені остеофіти та можливе звуження суглобової щілини); III стадія – помірні прояви (множинні остеофіти, виражене звуження суглобової щілини, ознаки склерозу, можлива деформація країв кістки); IV стадія – виражені прояви (практично відсутня суглобова щілина, множинні остеофіти, остеосклероз та деформація суглоба). Контрольну групу складали 10 практично здорових людей, віком від 28 до 52 років. Серед них 6 чоловіків та 4 жінки. Діагноз встановлювали на підставі скарг хворого, даних анамнезу захворювання, клінічного обстеження, рентгенологічної картини, даних лабораторних досліджень. У якості матеріалу для дослідження була використана сироватка крові. Проби крові для досліджень відбирали з ліктьової вени натщесерце, після чого вона надходила до відділу лабораторної діагностики та імунології для одержання сироватки та проведення біохімічних досліджень.

Під час проведення обстеження хворих на остеоартроз великих суглобів в сироватці крові було визначено наступні біохімічні маркери: загальний білок – біуретовим методом, глікопротеїни – модифікованим методом О.П. Штенберга та Я.Н. Доценко, сіалові кислоти – за методом Гесса, хондроїтинсульфати – за методом Nemeth–Csoka у модифікації Л.І. Слуцького, загальний кальцій та фосфор – спектрофотометрично. Вміст загального холестеролу визначали ферментативним колориметричним методом за допомогою набору Cholesterol PAP SL Mono, "Біофарма", β-ліпопротеїнів – турбідиметричним методом за Бурштейном та Самай, активність лужної і кислої фосфатаз

визначали кінетичним методом [9, 10]. Статистичний аналіз даних був здійснений за допомогою програмних пакетів Microsoft Excel XP та Statsoft Statistica 6.0. Порівняння груп у динаміці проводили за параметричним критерієм Стьюдента із визначенням середнього (M) та його похибки (m) [11].

Результати дослідження та їх обговорення. Біохімічні показники крові у хворих на остеоартроз на I-II стадіях захворювання були змінені частково. Вміст загального білка, кальцію, фосфору, кислої фосфатази холестеролу не відрізнялись від клінічно здорових осіб (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Біохімічні маркери крові у хворих на остеоартроз великих суглобів I-II стадій (M±m)

Показники	Клінічно здорові, n=10	Хворі на ОА I-II стадій, n=8
Загальний білок, г/л	76,30±1,23	74,50±2,05
Кальцій, ммоль/л	2,50±0,03	2,40±0,04
Фосфор, ммоль/л	1,44±0,11	1,27±0,08
Лужна фосфатаза, U/l	163,40±10,10	233,80±12,10*
Кисла фосфатаза, U/l	3,34±0,22	3,18±0,62
Холестерол, ммоль/л	4,83±0,22	4,71±0,36
β-ліпопротеїни, г/л	4,87±0,21	6,57±0,81*
Сіалові кислоти, ммоль/л	2,02±0,09	2,55±0,18*
Глікопротеїни, г/л	0,67±0,01	0,86±0,02*
Хондроїтинсульфати, г/л	0,072±0,003	0,147±0,006**

Примітки: * – p<0,05; ** – p<0,01 вірогідно порівняно з контрольною групою.

Збільшення на початкових стадіях остеоартрозу вмісту сироваткових глікопротеїнів на 28,3 %, сіалових кислот – на 26,2 % і хондроїтинсульфатів у 2 рази свідчить про порушення катаболізму протеогліканів та накопичення в організмі біополімерів сполучної тканини як компонентів первинної реакції на запально-дистрофічні процеси у суглобах. Причиною цього може бути недостатність кровообігу та оксигенації тканин суглобів, що спрямовує вуглеводний обмін на підвищений синтез протеогліканів та накопичення в організмі глікозаміногліканів. Зростання активності лужної фосфатази на 43,1 % порівняно з контрольною групою свідчить про початок деструктивних процесів у кістковій тканині за остеоартрозу, адже лужна фосфатаза є важливим маркером ремоделювання кісткової тканини [12]. Особливістю відзначених нами метаболічних змін є збільшення вмісту β-ліпопротеїнів у сироватці крові на 34,9 %. Це можна пояснити порушеннями їх утворення у печінці та судинному руслі. Відомо, що саме ця фракція ліпопротеїнів є атерогенною, оскільки, проникаючи у судинну стінку, вони можуть служити субстратом для атерогенного пошкодження судин. Таким чином, на I–II стадіях остеоартрозу найбільш інформативними тестами виявилися маркери метаболізму сполучної тканини, активність лужної фосфатази та β-ліпопротеїни. Саме ці тести можуть бути використані для оцінки активності запально-деструктивних процесів у крупних суглобах на ранніх стадіях остеоартрозу.

Під час визначення метаболічного профілю хворих на остеоартроз великих суглобів на III-IV стадіях було зафіксовано зростання низки лабораторних показників (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Біохімічні маркери крові у хворих на остеоартроз великих суглобів III–IV стадій (M±m)

Показники	Клінічно здорові, n=10	Хворі на остеоартроз III–IV стадій, n=8
Загальний білок, г/л	76,30±1,23	74,70±1,32
Кальцій, ммоль/л	2,50±0,03	2,42±0,02
Фосфор, ммоль/л	1,44±0,11	1,35±0,02
Лужна фосфатаза, U/l	163,40±10,10	305,50±12,22*
Кисла фосфатаза, U/l	3,34±0,22	4,73±0,21*
Холестерол, ммоль/л	4,83±0,22	4,77±0,25
β-ліпопротеїни, г/л	4,87±0,21	7,20±0,50*
Сіалові кислоти, ммоль/л	2,02±0,09	3,45±0,07*
Глікопротеїни, г/л	0,67±0,01	1,12±0,02**
Хондроїтинсульфати, г/л	0,072±0,003	0,378±0,004*

Примітки: * – p<0,05; ** – p<0,01 вірогідно порівняно з контрольною групою.

Важкий перебіг захворювання супроводжується деструктивними процесами у кістковій тканині, що підтверджується зростанням активності лужної фосфатази на 87,0 %, а також кислої – на 41,6 %. Зростання активності кислої фосфатази вказує на деструкцію тканин суглобів, адже даний фермент міститься у остеокластах і служить маркером руйнування сполучної тканини за остеоартрозу. Крім того, значна активність кислої фосфатази виявляється у тромбоцитах. Існує думка, що зростання активності кислої фосфатази можливо за рахунок звільнення її з клітин крові при внутрішньосудинному згортанні (легеневі емболії, тромбози) за тромбоцитопенії. Таким чином, динаміка збільшення цього показника може мати безпосередній взаємозв'язок з порушеннями системи коагуляції при III-IV стадіях остеоартрозу. Адже доведено, що гіперкоагуляція у хворих на коксартроз може бути пов'язана з ендотеліальною дисфункцією та функціональним станом імунної системи [13].

Показники метаболізму сполучної тканини на III-IV стадіях остеоартрозу великих суглобів суттєво зростали як у порівнянні із контролем, так і з I-II стадіями. Вміст сіалових кислот збільшився на 70,8 % порівняно із контрольною групою, глікопротеїнів – на 67,2 %, хондроїтинсульфатів – у 5,3 рази, що зумовлено важкими запально-деструктивними змінами кісткової та хрящової тканини суглобів на останніх стадіях остеоартрозу. Саме на цих стадіях захворювання відбувається руйнування органічного матриксу кісток, а також некротичні зміни суглобового хряща [14]. На останніх, найбільш важких стадіях остеоартрозу, відбуваються паралельно як деструктивні, та і регенераційні зміни у суглобах, що спричиняє руйнування і видалення з кісток глікопротеїнів та накопичення їх за рахунок синтезу і потрапляння зовні протеоглікан. У цей період протеоглікани містять багато хондроїтинсульфатів, що підтверджується високою концентрацією останніх в сироватці крові хворих. Зростання вмісту β-ліпопротеїнів на 47,8 % порівняно із контрольною групою, можливо, свідчить про ураження судин, а також супутні захворювання (ішемічна хвороба серця, атеросклероз, цукровий діабет, ожиріння) у хворих на остеоартроз [15].

Таким чином, зростання вмісту глікопротеїнів і хондроїтинсульфатів відбувалося залежно від стадій остеоартрозу, що дозволяє застосовувати дані біохімічні тести для характеристики різних стадій захворювання. Збільшення активності лужної фосфатази, а також зростання активності кислої фосфатази на III-IV стадіях ОА відображають структурні зміни у кістковій та хрящовій тканині суглобів. Зростання активності кислої фосфатази свідчить про масове руйнування хондроцитів і розвиток некрозу голівок суглобів. Зростання вмісту β-ліпопротеїнів вказує на можливу присутність вазопатій, особливо у людей похилого віку, хворих на остеоартроз.

Висновки

1. За результатами біохімічного дослідження крові у пацієнтів на I-II стадіях остеоартрозу колінних та кульшових суглобів зростання вмісту глікопротеїнів і хондроїтинсульфатів відбувалося залежно від стадій остеоартрозу, що дозволяє застосовувати дані біохімічні тести для характеристики різних стадій захворювання.
2. Збільшення активності лужної фосфатази, а також зростання активності кислої фосфатази на III-IV стадіях остеоартрозу відображають структурні зміни у кістковій та хрящовій тканині суглобів, зростання активності кислої фосфатази свідчить про масове руйнування хондроцитів і розвиток некрозу голівок суглобів, зростання вмісту β-ліпопротеїнів вказує на можливу присутність вазопатій, особливо у людей похилого віку, хворих на остеоартроз.
3. На підставі комплексного клініко-лабораторного обстеження хворих із різними стадіями остеоартрозу великих суглобів було встановлено низку метаболічних порушень, які віддзеркалювались у змінах відповідних біохімічних маркерах – активності лужної і кислої фосфатаз, вмісту глікопротеїнів, сіалових кислот і хондроїтинсульфатів в сироватці крові можна рекомендувати для оцінки стану здоров'я пацієнтів з остеоартрозом великих суглобів в сучасній травматології та ортопедії.

Перспективи подальших досліджень. Планується вивчення механізмів порушень системи фібринолізу та імунного статусу хворих на остеоартроз великих суглобів на різних стадіях захворювання.

References

1. Shuba NM, Voronova TD, Dubkova AG, Khambir TS, Krylova AS, Gulenko OI. Suchasnyy poglyad na patogenez osteoartrozu ta vybir efektyvnykh symptomatychnykh povilnoyi diyi protyzapalnykh preparativ z poglyadu ostannikh rekomendatsiy. *Liky Ukrayiny.* 2018; 1(217): 11–8. [Ukrainian]
2. Khimion LV, Danylyuk SV, Smolina LO, Gavrylyuk GO. Vedennya khvorykh na osteoartroz v ambulatorniy praktytsi. *Semeynaya medytsyna.* 2016; 1(63): 10–5. [Ukrainian]
3. Korol PO, Tkachenko MM. Analiz diagnostychnoyi informatyvnosti metodiv promenevoyi vizualizatsiyi v diagnostytsi deformuyuchogo osteoartrozu kulshovykh i kolinnykh suglobiv v uchasnykiv likvidatsiyi naslidkiv avariyi na Chornobylskiy Atomniy Elektrostantsiyi. *Travma.* 2019; 20(3): 54–9. [Ukrainian]
4. Shadyab AH, Terkeltaub R, Kooperberg C. Prospective associations of C-reactive protein (CRP) levels and CRP genetic risk scores with risk of total knee and hip replacement for osteoarthritis in a diverse cohort. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018; 26(8): 1038–44.
5. Alissa EM, Alzughaibi LS, Marzouki ZM. Relationship between serum resistin, body fat and inflammatory markers in females with clinical knee osteoarthritis. *Knee.* 2020; 27(1): 45–50.
6. Babaei M, Javadian Y, Narimani H. Correlation between systemic markers of inflammation and local synovitis in knee osteoarthritis. *Caspian J Intern Med.* 2019; 10(4): 383–7.
7. Makolinets KV, Makolinets VI, Morozenko DV, Glyebova KV. Aktyvnist markernykh fermentiv u syrovattsi krovi ta porushennya metabolizmu spoluchnoyi tkanyny u khvorykh na rannikh stadiyakh gonartrozu. *Ukrayinskyy zhurnal medytsyny, biologiyi ta sportu.* 2017; 3(5): 88–93. [Ukrainian]
8. *Praktycheskaya revmatologyya: sovremennye aktsenty*. Pod red OB Yaremenko. K: OOO «Doktor-Medya»; 2012. 482 s. [Russian]

9. Morozenko DV, Leontyeva FS. Metody doslidzhennya markeriv metabolizmu spoluchnoyi tkanyny u klinichniy ta eksperymentalniy medytsyni. *Molodyy vchenyy.* 2016; 2(29): 168–72. [Ukrainian]
10. Tymoshenko OP, Voronina LM, Kravchenko VM. *Klinichna biokhimiya: navchalnyy posibnyk*. Kharkiv: Zoloti Storinky; 2003. 239 s. [Ukrainian]
11. Glants S. *Medyko-byologycheskaya statystyka*. Per s angl. M: Praktyka; 1998. 459 s. [Russian]
12. Kabalyk MA. Byomarkery y uchastnyky remodelyrovanyya subkhondralnoy kosty pry osteoartroze. *Tyookeanskyy medytsynskyy zhurnal.* 2017; 1: 36–41. [Russian]
13. Korshunov GV, Puchynyan DM, Shakhmartova SG. Endotelyalnaya dysfunktsyya y systema gemostaza pry osteoartroze tazobedrennogo sustava y ego endoprotezyrovanyy. *Tromboz, gemostaz y reologyya.* 2016; 2(66): 47–54. [Russian]
14. Belova SV, Gladkova EV, Persova EA, Babushkyna YV, Karyakyna EV, Ulyanov VYu, et al. Nekotorye aspekty remodelyrovanyya soedynytelnotkannykh komponentov kolennogo sustava pry pervychnom osteoartroze. *Sovremennye problemy nauky y obrazovanyya.* 2018; 3. Available from: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27658 [Russian]
15. Wang T, He C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018. 44: 38–50.

УДК: 617.58-577:616-074

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ОСТЕОАРТРОЗА ТАЗОБЕДРЕННЫХ И КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Бондаренко С. Е., Леонтьева Ф. С., Высоцкий А. В., Морозенко Д. В., Глебова Е. В., Гейдерих О. Г., Дубинина Н. В., Котик А. В.

Резюме. Остеоартроз крупных суставов (тазобедренного и коленного) является очень актуальной проблемой современной травматологии и ортопедии. Диагностика заболеваний суставов в клинической практике основывается на ряде методов – клинических, лабораторных и инструментальных, однако пациенту с остеоартрозом крупных суставов также необходимы развернутые лабораторные исследования.

Цель исследования – проанализировать результаты биохимического исследования крови больных остеоартрозом тазобедренных и коленных суставов на разных стадиях заболевания.

Исследование было проведено на базе отдела лабораторной диагностики и иммунологии ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины» в 2019 году. Всего для анализа результатов клинико-лабораторного обследования были отобраны 16 пациентов, 8 мужчин и 8 женщин, 4 мужчины и 4 женщины с III стадии, а также 4 человека и 4 женщины с III-IV стадиями остеоартроза тазобедренного и коленного суставов. Возраст пациентов колебался в пределах от 37 до 65 лет. Стадия остеоартроза оценивалась согласно рентгенологической классификации Kellgren J. H. и Lawrence J. S. Контрольную группу составили 10 практически здоровых людей в возрасте от 28 до 52 лет. Среди них 6 мужчин и 4 женщины. В качестве материала для исследования была использована сыворотка крови, в которой определяли: общий белок, гликопротеины, сиаловые кислоты, хондроитинсульфаты, общий кальций, фосфор, холестерол, β-липопротеины, активность щелочной и кислой фосфатазы. Сравнение групп в динамике проводили с помощью параметрического критерия Стьюдента с определением среднего (M) и его погрешности (m).

Биохимические показатели крови у больных остеоартроза на I-II стадиях заболевания были изменены частично. Содержание общего белка, кальция, фосфора, кислой фосфатазы холестерина не отличались от клинически здоровых лиц. Увеличение на начальных стадиях остеоартроза содержания сывороточных гликопротеинов было на 28,3%, сиаловых кислот – на 26,2 % и хондроитинсульфатов – в 2 раза. Рост активности щелочной фосфатазы был на 43,1 %, содержания β-липопротеинов в сыворотке крови – на 34,9%. Тяжелое течение заболевания III-IV стадиях остеоартроза сопровождается деструктивными процессами в костной ткани, что подтверждается ростом активности щелочной фосфатазы на 87,0%, а также кислой – на 41,6 %. Рост активности кислой фосфатазы указывает на деструкцию тканей суставов.

Увеличение содержания гликопротеинов и хондроитинсульфатов происходило в зависимости от стадий остеоартроза, что позволяет применять данные биохимические тесты для характеристики различных стадий заболевания. Увеличение активности щелочной фосфатазы, а также рост активности кислой фосфатазы на III–IV стадиях остеоартроза отражают структурные изменения в костной и хрящевой ткани суставов, увеличение содержания β-липопротеинов указывает на возможное присутствие вазопатии.

Ключевые слова: остеоартроз, тазобедренный сустав, коленный сустав, пациенты, сыворотка крови, биохимические маркеры.

UDC 617.58-577:616-074

Biochemical Markers of Blood Serum in Patients at Different Stages of Hip and Knee Osteoarthritis

Bondarenko S. E., Leontieva F. S., Vysotsky O. V., Morozenko D. V., Gliebova K. V., Geyderikh O. G., Dubinina N. V., Kotyk A. V.

Abstract. Osteoarthritis of the large joints (hip and knee) is a very urgent problem in modern traumatology and orthopedics. Diagnosis of joint disease in clinical practice is based on a number of methods: clinical, laboratory and instrumental methods, but a patient with large joint osteoarthritis also needs extensive laboratory examinations.

The purpose of the study was to analyze the results of the biochemical study of the blood of patients with hip and knee joint osteoarthritis at different stages of the disease.

Material and methods. The study was conducted based on the Department of Laboratory Diagnostics and Immunology Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology in 2019. In total, 16 patients, 8 men and 8 women, 4 men and 4 women with stage I and II, as well as 4 men and 4 women with stage III and IV osteoarthritis of the hip and knee joints were selected to analyze the results of the clinical and laboratory examination. Patients' age ranged from 37 to 65 years. The stage of osteoarthritis was evaluated according to the X-ray classification by Kellgren J. H. and Lawrence J. S. The control group consisted of 10 healthy individuals, aged 28 to 52 years. They included 6 men and 4 women. Blood serum was used as the material for the study It was checked for: total protein, glycoproteins, sialic acids, chondroitinsulfates, total calcium, phosphorus, cholesterol, β-lipoproteins, alkaline and acid phosphatase activity. Comparisons of groups in dynamics were performed on the Student's parametric criterion with determination of mean (M) and its error (m).

Results and discussion. The biochemical parameters of blood in patients with osteoarthritis at the I-II stages of the disease were partially changed. Total protein, calcium, phosphorus, cholesterol, activity alkaline and acid phosphatase content did not differ from clinically healthy individuals. Increase in the initial stages of osteoarthritis of the content of serum glycoproteins by 28.3 %, sialic acids was by 26.2 % and chondroitin sulfate increased 2 times. Alkaline phosphatase activity increased by 43.1 %, serum β-lipoprotein content by 34.9 %. Destructive processes in the bone tissue, which was confirmed by an increase in the activity of alkaline phosphatase by 87.0 %, and acid phosphatase – by 41.6 %, accompany the severe course of the disease at the III-IV stages of osteoarthritis. The increase in the activity of acid phosphatase indicates the destruction of the tissues of the joints.

Conclusions. The increase in the content of glycoproteins and chondroitin sulfates occurred depending on the stages of osteoarthritis, which allows the use of these biochemical tests to characterize the various stages of the disease. The increase in alkaline phosphatase activity, as well as the increase in acid phosphatase activity at the III-IV stages of osteoarthritis reflect structural changes in the bone and cartilage of the joints, the increase in β-lipoprotein content indicates the possible presence of vasopathies.

Keywords: osteoarthritis, hip joint, knee joint, patients, serum, biochemical markers.

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.

Стаття надійшла 02.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.179
УДК 577.124.8:616.379-008.64:613.731

Горбач Т. В.[1], Бутко Я. О.[2], Мартинова С. М.[1], Яхно Ю. Є.[1]

ВПЛИВ ДОЗОВАНИХ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ НА РІВЕНЬ ЦИТОКІНІВ ТА ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

[1]Харківський національний медичний університет, Україна
[2]Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
biochem15@ukr.net

У дослідженні приймали участь 40 пацієнтів віком 40-55 років (12 чоловіків і 28 жінок), які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Обласної клінічної лікарні м. Харкова, а також в клініці ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України" з клінічно встановленим діагнозом - цукровий діабет 2 типу. Тривалість захворювання коливалася від 3 до 5 років. У всіх пацієнтів була субкомпенсація показників вуглеводного обміну, індекс маси тіла складав від 24,5 до 38 кг/м^2. В якості цукрознижувального препарату всі пацієнти отримували метформін. Контрольну групу склали 15 здорових людей аналогічного віку (6 чоловіків і 9 жінок).

При опитуванні пацієнтів було встановлено, що всі вони ведуть малорухливий спосіб життя (проходять в день не більше 1,5 км), не займаються фізичними вправами, багато часу проводять за комп'ютером. У зв'язку з цим пацієнтам було запропоновано збільшити рухову активність для підвищення ефективності лікування і профілактики ускладнень цукрового діабету 2 типу. У результаті після виписки зі стаціонару більшість хворих займалися спортом протягом 6 місяців. 10 осіб (жінки) зайнялися пілатесом (тривалість заняття 1 година), 15 осіб (5 чоловіків і 10 жінок) займалися "шведською" ходьбою. Решта пацієнтів не змінили звичного способу життя.

Обстеження пацієнтів показало, що біохімічні показники крові та слини цих хворих під впливом фізичної активності значно покращились. Відомо, що м'язова діяльність призводить до збільшення кількості міокінів, імовірно внаслідок цього у хворих відмічено підвищення концентрації ІЛ-10 і ІЛ-6, зниження концентрації ІЛ-1ß і ФНП-α в слині хворих на цукровий діабет 2 типу, величина змін пропорційна тривалості навантаження. Рухова активність призвела до зниження ступеня інсулінорезистентності (індексу HOMA), підвищення секреції інсуліну, нормалізації показників вуглеводного обміну (зниження рівня глюкози та глікозильованого гемоглобіну) в крові хворих на цукровий діабет 2 типу. Поліпшення більш виражені у пацієнтів, які займалися «шведською» ходьбою.

Ключові слова: цукровий діабет, рухова активність, інтерлейкіни, інсулін, глікозильований гемоглобін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано у рамках НДР «Біохімічні механізми розвитку дисметаболічних процесів за умов впливу хімічних чинників навколишнього середовища», № держ. реєстрації 0115U000240.

Вступ. Цукровий діабет дуже поширене захворювання нашого століття, яке призводить до сліпоти та ниркової недостатності [1, 2]. ЦД2 приходиться в середньому на 80% від загальної кількості хворих [3]. Частіше він розвивається в зрілому віці, але в наш час зустрічається і серед дітей [4]. Дефіцит інсуліну у таких хворих розвивається поступово, з віком, на фоні різних факторів (ожиріння, гіподинамія, деякі особливості харчування та ін.) [5, 6]. Нестача інсуліну в організмі поступово посилюється і призводить до виникнення вираженої (абсолютної) інсулінової недостатності, яка потребує призначення хворим препаратів інсуліну [6].

Широка поширеність цукрового діабету, висока інвалідизація і рання летальність зумовлюють актуальність досліджень, спрямованих на вивчення тонких механізмів розвитку ЦД2 і розробку нових методів лікування. У наш час увагу багатьох дослідників привертає питання про участь цитокінів в механізмі розвитку цукрового діабету та його ускладнень [7].

Встановлено, що вагома роль у механізмі інсулінової недостатності належить ІЛ-1ß, а в розвитку інсулінорезістентості ФНП-α і ІЛ-6. При проведенні клінічних досліджень виявлено, що розвиток ускладнень ЦД пов'язано з підвищенням рівня ИЛ-1, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8 [8, 9]. Завдяки працям

B. Pedersen і співавторів було встановлено, що на вміст цих інтерлейкінів у сироватці крові впливають міокіни - гормоноподібні речовини, які секретуються у кров під час м´язової діяльності та мають регуляторний вплив на обмін речовин [10, 11]. У зв'язку з цим було висунуто припущення про те, що одним із способів профілактики ЦД і корекції метаболізма у хворих на ЦД може бути рухова активність. Однак, експериментальних досліджень про вплив фізичних навантажень на метаболічні показники у хворих ЦД2 дуже мало.

Тому **метою** даної **роботи** було вивчення вмісту ІЛ-1ß, ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП-α, а також показників вуглеводного обміну в сироватці крові пацієнтів з ЦД2 при різному рівні їх рухової активності.

Матеріали та методи дослідження. У ході дослідження дотримувались 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 пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, та вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

У дослідженні приймали участь 40 пацієнтів віком 40-55 років (12 чоловіків і 28 жінок), які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Обласної клінічної лікарні м. Харкова, а також в клініці ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України" з клінічно встановленим діагнозом - цукровий діабет 2 типу. Тривалість захворювання коливалася від 3 до 5 років. У всіх пацієнтів була субкомпенсація показників вуглеводного обміну, індекс маси тіла складав від 24,5 до 38 кг/м^2. Критерії виключення з дослідження: вік понад 55 років, наявність у пацієнтів хронічної ниркової, печінкової або серцевої недостатності, гіпотиреозу, загострення супутніх хронічних захворювань, важкий перебіг ішемічної хвороби серця (нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда), зловживання алкоголем. В якості цукрознижувального препарату всі пацієнти отримували метформін. Контрольну групу склали 15 здорових людей аналогічного віку (6 чоловіків і 9 жінок). Всі пацієнти пройшли повне клініколабораторне обстеження, що включає, крім дослідження показників вуглеводного, ліпідного і білкового обміну у сироватці крові, вивчення вмісту деяких інтерлейкінів.

При опитуванні пацієнтів було встановлено, що всі вони ведуть малорухливий спосіб життя (проходять в день не більше 1,5 км), не займаються фізичними вправами, багато часу проводять за комп'ютером. У зв'язку з цим з пацієнтами була проведена бесіда про можливість підвищення ефективності лікування і профілактики ускладнень ЦД за допомогою збільшення рухової активності, використовуючи заняття спортивною ходьбою, регулярні фізичні вправи, плавання, пілатес. У результаті після виписки зі стаціонару 10 осіб (жінки) стали 2 рази в тиждень відвідувати заняття пілатесом (тривалість заняття 1 година), 15 осіб (5 чоловіків і 10 жінок) зайнялися "шведською" ходьбою (не менше 4 разів на тиждень по 1,5 години). Решта пацієнтів не змінили звичного способу життя. Всім пацієнтам через 6 місяців після виписки зі стаціонару було проведено повторне (амбулаторне) дослідження біохімічних показників крові. Пацієнтам, які підвищили рухову активність, через 3 місяці після початку занять перед початком тренування і після її закінчення (одноразово) було проведено визначення інтерлейкінів у слині. Для цього пацієнтам були видані пробірки для збору слини, пояснена методика збору та зберігання слини (в термосі зі льодом). Після тренування пацієнти доставляли слину в лабораторію. Слину центрифугували (10 хвилин при 2000 об./хв), надосадову рідину використовували для біохімічних досліджень. Через 6 місяців після виписки із стаціонару та початку тренувань усім пацієнтам було знову проведено визначення вмісту інтерлейкінів, показників вуглеводного обміну у сироватці крові.

Визначення вмісту інсуліну в сироватці крові проводили імуноферментним методом за допомогою наборів реагентів Інсулін ELISA DRG (Німеччина). Вимірювання оптичної щільності проб проводилося на імуноферментному аналізаторі STAT-FAX 303 (США).

Розрахунок індексу інсулінорезистентності в гомеостатичній моделі HOMA проводили за формулою: (HOMA-IR, од.) = (Інсулін натщесерце × глюкоза натщесерце) / 22,5.

Визначення відсотку глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) проводили спектрофотометричним методом (реакція з тіобарбітуровою кислотою) за допомогою наборів реагентів фірми "Філісіт-Діагностика" (Україна, Дніпро). Вимірювання проводили на спектрофотометрі Solar PV 12521.

Результати дослідження. У результаті проведеного дослідження у всіх пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу відмічається підвищення вмісту глюкози натще, глікозильованого гемоглобіну, інсуліну, індексу HOMA-IR у порівнянні зі здоровими пацієнтами (**табл. 1**).

Отримані дані підтверджують наявність у пацієнтів ЦД2 та свідчать про субкомпенсацію вуглеводного обміну у досліджуваних.

При вивченні вмісту інтерлейкінів встановлено, що у пацієнтів з ЦД2 достовірно підвищений вміст

Таблиця 1 – Показники вуглеводного обміну, вміст інсуліну у пацієнтів з ЦД2 при надходженні у стаціонар та у здорових людей (M±m)

Групи досліджуваних	Глюкоза натще, ммоль/ л	HbA_{1c}, %	Інсулін натще, мМО/л	Індекс HOMA-IR,од
Контрольна група, n =15	4,89±0,37	5,11±0,35	8,37±0,51	1,93±0,15
Пацієнти з ЦД2, n =40	7,78±0,66 P <0,01	9,55±0,81 P <0,01	19,77±1,42 P <0,001	6,87±0,41 P <0,001

Примітка: P-достовірність відмінностей з контрольною групою.

прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1ß і ФНО-α в 2,44 та 3,5 разів і знижена концентрація протизапального ІЛ-10, вірогідно підвищений рівень ІЛ-6 (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Вміст прозапальних і протизапальних інтерлейкінів у сироватці крові пацієнтів та здорових людей (M±m)

Групи пацієнтів	ІЛ-1ß, пкг/мл	ФНП-α, пкг/мл	ІЛ-6, пкг / мл	ІЛ-10, пкг/мл
Контрольна, n=15	28,42± ±1,24	13,21± ±1,09	10,13± ±1, 05	38,44± ±2,59
Пацієнти з ЦД2, n = 40	69, 44± ±3,01 P <0,001	46,24± ±2,43 P <0,001	19,27± ±1,33 P <0,01	20,75± ±1,49 P <0,01

Примітка: P-достовірність відмінностей з контрольною групою.

Проведений кореляційний аналіз показав наявність позитивних кореляційних зв'язків між концентрацією ФНП-α і концентрацією глікозильованого гемоглобіну, концентрацією глюкози, концентрацією інсуліну (r= + 0,67; r= + 078; r = 9,58; r = + 0,81, відповідно).

Виявлено також наявність кореляційних зв'язків між вмістом ІЛ-1ß і концентрацією глюкози та концентрацією глікозильованого гемоглобіну (r = -0,63; r = +0,51; r = +0,85; r = +0,51; r = +0,59, відповідно).

Між концентрацією ІЛ-10 і рівнем глюкози натще, концентрацією глікозильованого гемоглобіну встановлено негативні кореляційні зв'язки (r = -0,74; r = -0,88; r = -0.55, відповідно). Дані кореляційного аналізу дозволяють зробити висновок про те, що метаболічні особливості у хворих на ЦД2 тісно пов'язані зі спектром інтерлейкінів, що дає підставу припустити можливість впливу на перебіг і розвиток захворювання за допомогою регуляції рівня інтерлейкінів. У зв'язку з цим неймовірно цікаво вивчити вплив дозованого фізичного навантаження різного характеру на вміст інтерлейкінів у сироватці крові.

Проведене вивчення вмісту інтерлейкінів 1ß, 6, 10 і ФНП-α у слині хворих на ЦД2 до та після дозованого фізичного навантаження показало, що після занять пілатесом у пацієнтів у слині достовірно збільшується вміст ІЛ-10 і ІЛ-6 при відсутності достовірних змін в концентраціях ІЛ-1ß і ФНП-α (**табл. 3**). Після спортивної ходьби в слині хворих на ЦД2 значно знижується концентрація ФНП-α, ІЛ-1ß, проте відзначається значне збільшення ІЛ-10 і менш виражене підвищення ІЛ-6 (**табл. 3**). Отже, не тільки фізичне навантаження, але і його характер впливає на спектр інтерлейкінів в слині і, можливо, в сироватці крові.

Таблиця 3 – Вміст деяких інтерлейкінів у слині здорових людей і хворих на ЦД-2 до та після дозованого фізичного навантаження (Me [25-й перцентіль, 75-й перцентіль])

Групи обстежених	ІЛ-1ß, пкг/ мл	ІЛ-10. пкг /мл	ІЛ-6, пкг /мл	ФНП-α, пкг/ мл
Контрольна, n-15	13,72 [11,25; 15,17]	29,48 [28,54; 30,35]	5,24 [4,73; 6,09]	7,66 [6,75; 8,11]
Пацієнти з ЦД2, низька рухова активність, n =15	32,14 [31,08; 33, 57] p= 0,0091	15,41 [14,72; 16, 68] p= 0,0073	12,36 [11,09; 13, 79] p= 0,0068	28,81 [27,43; 29,13] p = 0,0084
Заняття в групі "пілатес", до тренування, n =10	29,12 [28, 31; 30,55] p = 0,0066 p_1 = 0,0432	19,89 [19,01;20.44] p= 0,0077 p_1 = 0,0376	10,14 [9,81; 11,02] p = 0,0084 p_1 = 0,0397	25,12 [24,86; 25,97] p = 0,0065 p_1 = 0,0455
Після заняття в групі "пілатес", n =10	29,44 [28,83; 39,11] p = 0,0037 p_2 = 0,0363	26,13 [25,89; 26,94] p = 0,0465 p_2 = 0,0063	14,59 [14,01; 15, 12] p = 0,0091 p_2 = 0,0411	24,58 [24,09; 25,76] p = 0,0077 p_2 = 0,0511
Заняття спортивною ходьбою, до тренування, n =15	19,07 [18,84; 20,01] p = 0,0081 p_1 = 0,0059	31, 18 [30,95; 31,79] p= 0,0573 p_1 = 0,0072	9,87 [9,11: 10,13] p = 0,0077 p_1 = 0,0366	16,32 [15,89; 17,00] p = 0,0082 p_1 =0,0073
Після заняття спортивною ходьбою, n =15	10,34 [9,83; 11,05] p = 0,0105 p_2 = 0,0068	37,69 [37,12; 38,23] p = 0,0076 p_2 = 0,0161	12,38 [12,03;13,17] p = 0,0058 p_2 = 0,0305	10,13 [9,91; 10,86] p= 0,0198 p_2 = 0,0089

Примітки: P- достовірність відмінностей показника з групою контролю; P_1 - достовірність відмінностей показника з групою пацієнтів з ЦД2, які не займаються фізичною культурою; P_2 - достовірність відмінностей показників у пацієнтів з ЦД2 до і після тренування.

Як видно з отриманих даних (**табл. 4**), систематичні заняття пілатесом та спортивною ходьбою призводять до зміни вмісту досліджуваних інтерлейкінів у слині пацієнтів з ЦД2. Так у пацієнтів, що займаються пілатесом, вже через 3 місяці з моменту початку занять достовірно (у порівнянні з групою пацієнтів з ЦД2, що не займаються фізичною культурою) знижуються концентрації ІЛ-1ß, ІЛ-6, ФНП-α і підвищується концентрація ІЛ-10. У пацієнтів, що займаються «шведською» ходьбою, зміни в спектрі досліджуваних інтерлейкінів більш виражені: вміст ІЛ-1ß знижено в середньому в 1,7 рази, ФНП-α - у 1,8 рази, ІЛ-6 - в 1,3 рази, а концентрація ІЛ-10 підвищується майже в 2 рази і практично не відрізняється від його рівня в контрольній групі. Ймовірно більш значущі зміни в спектрі досліджуваних інтерлейкінів пов'язані з частотою тренувань і специфічністю навантажень.

При порівняні результатів біохімічних досліджень у пацієнтів з ЦД 2, проведених через 6 місяців після збільшення рівня рухової активності, встановлено, що у пацієнтів з ЦД2, які займаються пілатесом, достовірно знизився рівень глюкози натще, глікозильованого гемоглобіну, індекс HOMA-IR, підвищився вміст ІЛ-10, знизилася концентрація ІЛ-1ß і ФНП-α у порівнянні з рівнем у пацієнтів з ЦД2, які не займаються фізичною культурою (**табл. 4, 5**). Виявлені тенденції до поліпшення показників вуглеводного обміну зі збільшенням вмісту ІЛ-10 і зниженням рівня ФНП-α.

У пацієнтів з ЦД2, що займаються шведської ходьбою, через 6 місяців з моменту початку занять значно поліпшуються показники вуглеводного обміну: знижується концентрація глюкози, відсоток глікозильованого гемоглобіну, індекс HOMA-IR у порівнянні з їх рівнем у пацієнтів з ЦД2 з низькою

Таблиця 4 – Показники вуглеводного обміну, вміст інсуліну у здорових людей та у пацієнтів з ЦД2 з різним рівнем їх рухової активності (Me [25-й перцентіль, 75-й перцентіль])

Групи пацієнтів	Глюкоза натще, ммоль/ л	Глікозильований гемоглобін, %	Інсулін натще, mMO /л	Індекс HOMA-IR, од.
Контрольна, n =15	5,03 [4,83; 5,11]	4,93 [4,76; 5,22]	8,46 [8,19; 8,82]	1,89 [1,74; 2,01]
ЦД2 з низькою руховою активністю, n =15	8,05 [7,18; 8,32] p = 0,0064	9,11 [8,93; 9,67] p = 0,0069	19,07 [18,32; 21,14] p =0,0045	6,69 [6,35; 7,08] p =0,0057
ЦД2, пілатес, n =10	6,88 [6,13; 7,11] p = 0,0063 p_1 = 0,0411	7,42 [7,11; 7,83] p = 0,0066 p_1 =0,0366	12,21 [11,89; 12,73] p = 0,0071 p_1 =0,0073	3,96 [3,62; 4,18] p = 0,0102 p_1 < 0,01
ЦД2, шведська ходьба, n =15	5,67 [5,37; 5,92] p = 0,0487 p_1 = 0,0082 p_2 = 0,0411	5,62 [5,32; 5,91] p = 0,0452 p_1 =0,0059 p_2 = 0,0067	9,85 [9,52; 10,11] p = 0,0402 p_1 =0,0049 p_2 =0,0071	2,51 [2,30; 2,72] p =0,0443 p_1 = 0,0058 p_2 = 0,0273

Примітки: P - достовірність відмінностей показників з контрольною групою; P_1 - достовірність відмінностей показників з групою пацієнтів з ЦД 2 при низькій руховій активності; P_2 - достовірність відмінності показників між групами пацієнтів з ЦД 2, які займаються пілатесом і шведської ходьбою.

Таблиця 5 - Вміст прозапальних і протизапальних інтерлейкінів у сироватці крові здорових людей і пацієнтів з ЦД2 при різному рівні їх фізичної активності (Me [25-й перцентіль, 75-й перцентіль])

Групи пацієнтів	ІЛ-1ß, пкг / мл	ФНП-α, пкг /мл	ІЛ-6 пкг / мл	ІЛ-10, пкг / мл
Контрольна, n = 15	28, 13 [27,95; 28,29]	12,97 [12,45; 13,48]	10,27 [9,89; 10,65]	38,17 [36,71; 39,58]
ЦД2 з низькою руховою активністю, n =15	67,81 [65,91; 69,03] p = 0,0058	44,58 [43,31; 46,27] p = 0,0049	19,01 [18.33; 20,65] p = 0,0064	19,89 [18,94; 21,09] p = 0,0058
ЦД2, пілатес, n =10	33,15 [32,27; 34, 48] p = 0,0403 p_1 = 0,0042	22,61 [21.08; 23,89] p = 0,0107 p_1 = 0,0043	18,47 [17,23; 19,08] p = 0,064 p_1 = 0,0654	27,92 [26,45; 28,36] p = 0,0074 p_1 = 0,0065
ЦД2, шведська ходьба, n =15	29,43 [28,22; 30,15] p = 0,0463 p_1 = 0,0044 p_2 = 0,0406	15,41 [14,28; 16,11] p = 0,0397 p_1 = 0.0053 p_2 = 0, 0396	12,39 [11,75; 13,51] p = 0,0442 p_1 = 0,0119 p_2 = 0,0107	39,48 [37,79; 39,97] p = 0,0655 p_1 = 0,0065 p_2 = 0,0104

Примітки: P - достовірність відмінностей показників з контрольною групою; P_1 - достовірні відмінності показників з групою пацієнтів з ЦД2 при низькій рухової активності; P_2 - достовірність відмінностей показників між групами пацієнтів з ЦД2, які займаються пілатесом і шведської ходьбою.

руховою активністю. Як видно з отриманих даних, ступінь змін показників вуглеводного обміну значно вище у пацієнтів, які займаються шведської ходьбою.

При вивченні вмісту прозапальних і протизапальних інтерлейкінів у пацієнтів з ЦД2 при різному рівні їх рухової активності встановлено, що як заняття пілатесом, так і шведська ходьба сприяють зниженню рівня прозапальних (ІЛ-1ß, ІЛ-6, ФНП-α) і підвищенню концентрації протизапального інтерлейкіну - ІЛ-10. Як видно з отриманих даних (**табл. 5**) концентрація ІЛ-6 знижується тільки при заняттях шведської ходьбою, у пацієнтів, що займаються пілатесом, виявлена лише тенденція до зниження ІЛ-6. Концентрація ІЛ-10 у пацієнтів, що займаються пілатесом вище, ніж у пацієнтів з низькою руховою активністю, але достовірно нижче, ніж в контрольній групі. У пацієнтів з ЦД2, що займаються шведської ходьбою, концентрація ІЛ-10 навіть вище, ніж у контрольній групі, у них також більшою мірою (ніж у пацієнтів, що займаються пілатесом) знижується концентрація ФНП -α. Така ж тенденція у зміні рівня інтерлейкінів виявлена при вивченні їх концентрації після тренування: у пацієнтів, які займаються шведської ходьбою концентрація ІЛ-1ß стає навіть нижче, ніж у контрольній групі, концентрація ФНП-α знижується тільки в цій групі. Ймовірно на рівень секреції міокінів впливають частота і сила м'язових скорочень, які специфічні для різних видів фізичної діяльності.

Обговорення отриманих результатів. Проведено дослідження, спрямоване на вивчення вмісту інтерлейкінів та показників вуглеводного обміну у хворих на ЦД2 при різному рівні їх рухової активності. На першому етапі досліджень вивчені особливості вмісту ІЛ-1ß, ІЛ-6, ІЛ-10 та ФНП-α у хворих ЦД2. Встановлено, що у всіх обстежених пацієнтів підвищений вміст ІЛ-1ß, ІЛ-6, ФНП-α і знижена концентрація ІЛ-10. Ці дані збігаються з результатами інших дослідників. [9]

Також вивчені показники вуглеводного обміну у пацієнтів з ЦД2. За допомогою кореляційного аналізу встановлено зв'язок між вмістом досліджуваних інтерлейкінів і біохімічними показниками вуглеводного обміну. Про наявність зв'язку між вмістом інтерлейкінів і показниками вуглеводного обміну свідчать також літературні дані. Так в роботі Клебанова Ф.М. і співавторів показано, що одним із маркерів інсулінорезистентності є ФНП-α, який продукується жировою тканиною, що викликає зниження експресії ГЛЮТ-4. [5] У роботі Бондар І.А. і співавторів показано наявність зв'язку між рівнем глікемії натщесерце і вмістом ІЛ-1ß. [7]

Відомо, що на рівень цитокінів, які беруть участь в розвитку і прогресуванні ЦД2 впливають міокіни. Тому проведено вивчення вмісту ІЛ-1ß, ІЛ-6, ІЛ-10 та ФНП-α у хворих на ЦД2 через 3 і 6 місяців з моменту початку тренувань у спортивних секціях. Встановлено, що у пацієнтів, які займаються пілатесом, вже через 3 місяці з моменту початку занять достовірно (у порівнянні з групою пацієнтів з ЦД2, які не займаються фізичною культурою) знижуються концентрації ІЛ-1ß, ІЛ-6, ФНП-α і підвищується концентрація ІЛ-10. У пацієнтів, що займаються шведської ходьбою, зміни в спектрі досліджуваних інтерлейкінів більш виражені: вміст ІЛ-1ß знижується в середньому в 1,7 рази, ФНП-α - у 1,8 рази, ІЛ-6 - в 1,3 рази, концентрація ІЛ-10 підвищується в 2 рази і практично не відрізняється від його рівня в контрольній групі. Через 6 місяців після збільшення рівня рухової активності, встановлено, що у пацієнтів з ЦД2, що займаються пілатесом, достовірно знизився рівень глюкози натще, глікозильованого гемоглобіну, індекс HOMA-IR, підвищився вміст ІЛ-10, знизилася концентрація ІЛ-1ß і ФНП-α у порівнянні з рівнем у пацієнтів з ЦД2, які не займаються фізичною культурою. Виявлена тенденція до поліпшення показників вуглеводного обміну, яка пов'язана зі збільшенням вмісту ІЛ-10 і зниженням під його дією концентрації ФНП-α. З огляду на літературні джерела про те, що ІЛ-6 продукується працюючими м'язами та сприяє нормалізації вуглеводного обміну [13,14], зниженню ФНП-α, можна припустити, що виявлені поліпшення показників вуглеводного обміну багато в чому визначаються впливом не тільки ІЛ-10, але та ІЛ-6. При вивченні вмісту прозапальних і протизапальних інтерлейкінів у хворих на ЦД2 при різному рівні їх рухової активності встановлено, що як заняття пілатесом, так і шведська ходьба сприяють зниженню рівня прозапальних (ІЛ-1ß, ІЛ-6, ФНП-α) і підвищенню концентрації протизапального інтерлейкіну - ІЛ-10.

Так як міокіни продукуються тільки працюючими м'язами, ми провели вивчення вмісту цитокінів, роль яких у патогенезі ЦД2 вивчена до і після фізичного навантаження різного типу (тренування - пілатес або шведська ходьба). Проведене вивчення вмісту інтерлейкінів 1ß, 6, 10 і ФНП-α в слині хворих на ЦД2 до і після дозованого фізичного навантаження показало, що після занять пілатесом у пацієнтів в сироватці крові достовірно збільшується вміст ІЛ-10 і ІЛ-6 при відсутності достовірних змін у концентраціях ІЛ-1ß і ФНП-α. Після спортивної ходьби в слині хворих на ЦД2 значно знижується концентрація ФНП-α, ІЛ-1ß, відзначається значне збільшення ІЛ-10 і менш виражене підвищення ІЛ-6. Отже, не тільки фізичне навантаження, але і його характер впливає на спектр інтерлейкінів в слині (а значить і в сироватці крові). Отримані дані узгоджуються з літературними свідченнями про

вплив фізичного навантаження різної тривалості та інтенсивності на спектр синтезованих міокінів.

Висновки

1. При дозованій м'язової діяльності (заняття пілатесом 1 година 2 рази на тиждень або заняття спортивною ходьбою 4 рази на тиждень по 1,5 години) збільшується секреція ІЛ-10 і ІЛ-6, знижується концентрація ІЛ-1ß і ФНП-α в слині хворих на ЦД 2, величина змін пропорційна тривалості навантаження.
2. Рухова активність сприяє зниженню ступеня інсулінорезистентності, нормалізації показників вуглеводного обміну у хворих на ЦД-2, поліпшення більш виражені у пацієнтів, які займаються шведської ходьбою.
3. Індивідуальний підбір виду, величини, періодичності та тривалості рухової активності для пацієнтів з ЦД 2 значно підвищить ефективність їх лікування.

Перспективи подальших досліджень. У даний час загальновідомим є факт впливу м'язової активності на всі види обміну речовин і в зв'язку з цим, можливе використання рухової активності для профілактики розвитку інсуліннезалежного цукрового діабету, а також для корекції метаболічних процесів і профілактики ускладнень ЦД2. Однак механізми впливу рухової активності на обмін речовин при ЦД2 не вивчені. Спираючись на теорію, розроблену B. Pedersen [12], ми припустили, що в основі механізмів впливу м'язової діяльності на обмін речовин при ЦД2 лежить регуляторний вплив міокінів. Проведені дослідження підтвердили факт зміни продукції ІЛ-10 і ІЛ-6, ІЛ-1ß і ФНП-α в слині хворих на ЦД2 при систематичних заняттях пілатесом та шведською ходьбою, що корелює з поліпшенням показників вуглеводного обміну. З огляду на багатофакторний характер впливу міокінів, ми плануємо в подальшому вивчити вплив м'язової діяльності на стан ендотелію судин і обмін кальцію у хворих на цукровий діабет.

References

1. Kologrivova OV, Serkova TE. Funktsionirovanie effektornykh i regulyatornykh T-limfotsitov pri narushenii tolerantnosti k uglevodam i sakharnom diabete 2 tipa, assotsiirovannom s arterialnoy gipertenziey [The functioning of effector and regulatory T-lymphocytes in violation of tolerance to carbohydrates and type 2 diabetes mellitus associated with arterial hypertension]. *Tsitokiny i vospalenie*. 2012; 2: 38-43. [Russian]
2. Wada J, Makim H. Inflammation and the pathogenesis of diabeta nephropathy. *Clin Sci (Lond).* 2013; 124(3): 139-62.
3. World Health Organization, WHO. [Internet]. [Ukrainian]. Available from: www.euro.who.int
4. Dedov II, Remizov OV, Peterkova VA. Sakharnyy diabet 2 tipa u detey i podrostkov [Type 2 diabetes in children and adolescents]. *Sakharnyy diabet*. 2001; 4: 26-31. [Russian]
5. Klebanova FM, Balabolkin MI, Kremiskaya VM. Znachenie zhirovoy tkani i ee gormonov v mekhanizmakh insulinovoy rezistentnosti i razvitii sakharnogo diabeta 2 tipa [The importance of adipose tissue and its hormones in the mechanisms of insulin resistance and the development of type 2 diabetes]. *Klin Med*. 2008; 7: 20-7. [Russian]
6. Dotsenko EA, Yupatov RI, Chirki AA. Kholesterin I lipoproteiny nizkoy plotnosti kak endogennye immunomodulyatory [Cholesterol and low density lipoproteins as endogenous immunomodulators]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2007; 3: 6-15. [Russian]
7. Bondar IA, Shabelnikova OYu. Markery vospaleniya u bolnykh sakharnym diabetom 2 tipa s kardiovaskulyarnoy formoy diabeticheskoy avtonomnoy neyropatii [Markers of inflammation in patients with type 2 diabetes with a cardiovascular form of diabetic autonomic neuropathy]. *Sakharnyy diabet*. 2009; 4: 52-5. [Russian]
8. Kopeniv VI, Klimontov VV, Myakina NE, Tyan NV. Povyshenie kontsentratsii vospalitelnykh tsitokinov v syvorotke krovi bolnykh SD2 s khronicheskim zabolevaniem pochek [Increased concentration of inflammatory cytokines in the blood serum of patients with type 2 diabetes with chronic kidney disease]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015; 6: 45-9. [Russian]
9. Chizuko H, Yoshihiro K, Koji N. Levels of the IL-1 and TNF-α un the peripheric blood of the patients with diabetes melliyus Type 2 with microvascular disease. *Tohyobyo.* 2008; 2: 149-53.
10. Andreeva LS, Khamnueva LYu, Shagun OV. Rol tsitokinov v patogeneze sakharnogo diabeta [The role of cytokines in the pathogenesis of diabetes mellitus]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk).* 2013; 2: 4-8. [Russian]
11. Pavlovskiy SA. Otsenka soderzhaniya tsitokinov v krovi bolnykh nealkogolnym steatogepatitom, sochetannym s SD2, pod vliyaniem kombinirovannoy sakharosnizhayushchey terapii [Assessment of cytokines in the blood of patients with non-alcoholic steatohepatitis, combined with type 2 diabetes, under the influence of combined hypoglycemic therapy]. *Meditsina*. 2018; 1-2(143): 170-5. [Russian]
12. Pedersen BK, Akerstrom TA, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol*. 2007; 103: 1093-98.
13. Sebaratnam R, Pedersen A, Kristensem J, Handberg A, Wojtaszewski J. Intact regulation of muscle expression and circulating levels of myokines in response to exercise in patients with type 2 diabetes. *Physiol Red*. 2018 Jun; 6(12): e13723. doi: 10.14814/phy2.13723

14. Karimi H, Rehman S, Gillani S. Effects of Supervised Structured Aerobic Exercise Training Program on Interleukin-6, Nitric Oxide Synthase-1, and Cyclooxygenase-2 in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2017 Jun; 27(6): 352-5.
15. Kurauti MA, Costa-Júnior JM, Ferreira SM, Santos GJ, Sponton CHG, Carneiro EM, et al. Interleukin-6 increases the expression and activity of insulin-degrading enzyme. *Sci Rep*. 2017 Apr 21; 7: 46750. doi: 10.1038/srep46750

УДК 577.124.8:616.379-008.64:613.731

ВЛИЯНИЕ ДОЗИРОВАННЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК НА УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ И ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Горбач Т. В., Бутко Я. О., Мартынова С. Н., Яхно Ю. Е.

Резюме. Сахарный диабет очень распространенное заболевание нашего века, которое приводит к слепоте и почечной недостаточности. Сахарный диабет 2-го типа приходится в среднем на 80% от общего количества больных. Чаще он развивается в зрелом возрасте, но в наше время встречается и среди детей. Дефицит инсулина у таких больных развивается постепенно, с возрастом, на фоне различных факторов (ожирение, гиподинамия, некоторые особенности питания и др.). Недостаток инсулина в организме постепенно усиливается и приводит к возникновению выраженной (абсолютной) инсулиновой недостаточности, требующей назначения больным препаратов инсулина. В наше время внимание многих исследователей привлекает вопрос об участии цитокинов в механизме развития сахарного диабета и его осложнений.

При проведении клинических исследований выявлено, что развитие осложнений сахарного диабета 2-го типа связано с повышением уровня ИЛ-1, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8. Было установлено, что на содержание этих интерлейкинов в сыворотке крови влияют миокины - гормоноподобные вещества, которые секретируются во время мышечной деятельности в кровь и имеют регуляторное влияние на обмен веществ. Однако, экспериментальных исследований о влиянии физических нагрузок на метаболические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа очень мало.

В наших исследованиях принимали участие 40 пациентов в возрасте 40-55 лет (12 мужчин и 28 женщин), которые находились на стационарном лечении в эндокринологическом отделении областной клинической больницы Харькова, а также в клинике ГУ "Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины с клинически установленным диагнозом - сахарный диабет 2 типа. Длительность заболевания колебалась от 3 до 5 лет. У всех пациентов была субкомпенсация показателей углеводного обмена, индекс массы тела составлял от 24,5 до 38 кг / м^2. В качестве сахароснижающего препарата все пациенты получали метформин. Контрольную группу составили 15 здоровых людей аналогичного возраста (6 мужчин и 9 женщин).

При опросе пациентов было установлено, что все они ведут малоподвижный образ жизни (проходят в день не более 1,5 км), не занимаются физическими упражнениями, много времени проводят за компьютером. В связи с этим с пациентами была проведена беседа о возможности повышения эффективности лечения и профилактики осложнений сахарного диабета с помощью увеличения двигательной активности, используя занятия спортивной ходьбой, регулярные физические упражнения, плавание, пилатес. В результате после выписки из стационара 10 человек (женщины) стали 2 раза в неделю посещать занятия пилатесом (продолжительность занятия 1:00), 15 человек (5 мужчин и 10 женщин) занялись "шведской" ходьбой (не менее 4 раз в неделю по 1, 5:00). Остальные пациенты не изменили привычному образу жизни. Всем пациентам через 6 месяцев после выписки из стационара было проведено повторное (амбулаторное) исследование биохимических показателей крови и слюны. Было отмечено, что при дозированном мышечной деятельности (занятия пилатесом 1:00 2 раза в неделю или занятия спортивной ходьбой 4 раза в неделю по 1,5 часа) увеличивается секреция ИЛ-10 и ИЛ-6, снижается концентрация ИЛ-1ß и ФНС -α в слюне больных сахарным диабетом 2-го типа, величина изменений пропорциональна продолжительности нагрузки.

Было установлено, что двигательная активность способствует снижению степени инсулинорезистентости, нормализации показателей углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа, улучшения более выражены у пациентов, которые занимаются шведской ходьбой.

Ключевые слова: сахарный диабет, двигательная активность, интерлейкины, инсулин, гликозилированный гемоглобин.

UDC 577.124.8:616.379-008.64:613.731

The Effect of Metered Physical Exercise on the Level of Cytokines and Carbohydrate Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes

Gorbach T.V., Butko Ya. O., Martynova S.N., Yakhno Yu. E.

Abstract. Diabetes mellitus is a very common disease of our age that leads to blindness and kidney failure. Type 2 diabetes mellitus accounts for an average of 80% of the total number of patients. More often it develops in adulthood, but nowadays it also occurs among children. Insulin deficiency in such patients develops gradually, with age, on the background of various factors (obesity, hypodynamia, some nutritional features, etc.). Insulin deficiency in the body gradually increases and leads to the emergence of pronounced (absolute) insulin deficiency, requiring the appointment of patients with insulin preparations. In our time, many researchers have been interested in the question of the involvement of cytokines in the mechanism of diabetes and its complications.

Clinical studies showed that the development of complications of diabetes is associated with increased levels of IL-1, TNF-α, IL-6, IL-8. It was found that the content of these interleukins in the serum is affected by myokines, hormone-like substances that are secreted during muscle activity in the blood and have a regulatory effect on metabolism. However, there are very few experimental studies on the effect of physical activity on metabolic rates in patients with type 2 diabetes.

Material and methods. In our research, 40 patients aged 40-55 years (12 men and 28 women) participated in treatment at the endocrinological department of the Kharkiv Regional Clinical Hospital, as well as at the Clinic of the State Institution of Problems of Endocrine Pathology named after V. Ya. Danilev AMS of Ukraine with clinically established diagnosis diabetes mellitus type 2. Duration of the disease ranged from 3 to 5 age. All patients had subcompensation of carbohydrate metabolism index, body mass index was from 24.5 to 38 kg / m2. All patients received metformin, the control group consisted of 15 healthy people of the same age (6 men and 9 women).

Results and discussion. The survey of patients showed that they all had a sedentary lifestyle (not more than 1.5 km per day), and did not take exercises, spent a lot of time at the computer. In this regard, patients were interviewed about the possibility of improving the effectiveness of treatment and prevention of complications of diabetes with the help of increasing motor activity, using sports walking, regular exercise, swimming, and pilates.

As a result, after being discharged from the hospital, 10 people (women) began to attend pilates classes twice a week (duration of the lesson 1:00), 15 people (5 men and 10 women) went for a "Swedish" walk (at least 4 times a week for 1 , 5:00). The rest of the patients did not change their usual lifestyle. In all patients 6 months after discharge from the hospital were repeated biochemical studies of parameters of blood and saliva. It was noted that the dosage of muscular activity (Pilates exercise 1:00 2 times a week or exercise walking 4 times a week for 1.5 hours) increases the secretion of IL-10 and IL-6, decreases the concentration of IL-1ß and FNS - α in saliva of patients with diabetes mellitus 2, the magnitude of the changes is proportional to the duration of the load.

Conclusion. The study showed that motor activity contributed to a decrease in the level of insulin resistance, normalization of carbohydrate metabolism in patients with SD-2, improvements were more pronounced in patients engaged in “Swedish” walking.

Keywords: diabetes mellitus, motor activity, interleukins, insulin, glycosylated hemoglobin.

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.

Стаття надійшла 07.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.187
УДК 616.62-003.7-089

Демченко В. Н., Щукин Д. В.

ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ УРЕТЕРОКАЛИКОАНАСТОМОЗА

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

urology.kharkiv@gmail.com

В реконструктивной хирургии верхних мочевых путей существует множество клинических ситуаций, когда осуществить радикальную резекцию лоханочно-мочеточникового сегмента, наложить адекватный анастомоз между неизмененными тканями или выполнить его без значительного натяжения невозможно. Прежде всего, это касается случаев гидронефроза при внутрипочечной лоханке, а также при протяженных стриктурах лоханочно-мочеточникового сегмента и верхней трети мочеточника. Еще более проблемными являются ситуации вторичного гидронефроза, осложненные тяжелыми воспалительными и рубцовыми изменениями лоханки и мочеточника, особенно у пациентов с императивными показаниями к сохранению почки. Сложность хирургической задачи возрастает с увеличением частоты неэффективных операций, выполненных на предварительном этапе.

Уретерокаликоанастомоз является сложной и редко выполняемой операцией. Хотя технические особенности данной хирургической процедуры подробно описаны, она требует дальнейшей модернизации, так как уровень плохих результатов в отдаленном периоде может достигать 30%. Мы представили оригинальную техническую модификацию этой операции, которая заключается в проведении гильотинной резекции нижнего полюса почки под углом 45^0, в пересечении нижней чашки на 4-5 мм дистальнее зоны резекции паренхимы, в наложении анастомоза только между мочеточником и нижней чашки без захватывания в шов почечной паренхимы и фиброзной капсулы почки, а также в использовании только раздельных z-образных гемостатических швов без применения п-образных или обвивных швов на почечную паренхиму.

Данная методика является более физиологичной, так как сопоставляет только ткани, содержащие уротелий, уменьшает вероятность развития ишемических и рубцовых изменений в зоне анастомоза.

Ключевые слова: уретерокаликоанастомоз, уретерокаликостомия, реконструкция мочеточника.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках научного направления кафедральных исследований Харьковского национального медицинского университета «Удосконалення та розробка методів діагностики і хірургічного лікування захворювань і травм органів черевної порожнини та грудної клітки, судин верхніх та нижніх кінцівок з використанням мініінвазивних методик у пацієнтів на високий ризик розвитку післяопераційних ускладнень».

Введение. В реконструктивной хирургии верхних мочевых путей существует множество клинических ситуаций, когда осуществить радикальную резекцию лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС), наложить адекватный анастомоз между неизмененными тканями или выполнить его без значительного натяжения невозможно. Прежде всего это касается случаев гидронефроза при внутрипочечной лоханке, а также при протяженных стриктурах ЛМС и верхней трети мочеточника. Еще более проблемными являются ситуации вторичного гидронефроза, осложненные тяжелыми воспалительными и рубцовыми изменениями лоханки и мочеточника, особенно у пациентов с императивными показаниями к сохранению почки. Сложность хирургической задачи значительно возрастает с увеличением частоты неэффективных операций, выполненных на предварительном этапе.

Анастомоз между мочеточником и нижней чашкой представляет собой значимую альтернативу пожизненной нефростомии, нефрэктомии и всем методам хирургической реконструкции у пациентов со сложными клиническими ситуациями, обусловленными тяжелыми проблемами в зоне верхней трети мочеточника и ЛМС. Этот метод обладает отчетливыми приоритетами по сравнению с другими вариантами реконструкции, так как использует лишь аутологичные ткани, содержащие уротелий, а также является малотравматичным и более физиологичным. При его применении сопоставляются ткани, имеющие сходную гистологическую структуру, сходную систему кровоснабжения и иннервации.

Впервые уретерокаликоанастомоз был выполнен в 1947 году Neuwirt K. у пациента с мочекаменной болезнью [1]. В 1956 году Manetti и Siracusano провели экспериментальное исследование возможности анастомоза между мочеточником и нижней чашкой на собаках [2]. Однако, эта техника использовалась крайне редко, в основном, чтобы компенсировать неудачи пластики лоханочно-мочеточникового сегмента. Тем не менее, Couvelaire R. и соавт. в 1964 г предложили использовать УКА в качестве первичной операции у пациентов с гигантским гидронефрозом [3].

Широкое внедрение этой операции сдерживалось высоким уровнем стриктур анастомоза. Современная техника уретерокаликостомии была описана Hawthorne et al. в 1976 году, которые предложили обширную резекцию нижнего полюса почки, как важнейшую интегральную часть данного хирургического вмешательства [4].

На протяжении последующих сорока лет данная операция выполнялась достаточно редко из-за своей сложности и высокой вероятности недостаточности анастомоза. Большинство работ этого периода, посвященных УКА, являются отчетами о клинических случаях или включают небольшое количество пациентов с различными причинами недостаточности пиелоуретерального сегмента. Анализ наиболее крупных исследований продемонстрировал, что уровень негативных результатов УКА может достигать 20%-30% [5-7]. Тем не менее, в последнее десятилетие имеет место активный рост интереса к выполнению этого вида реконструкции мочевых путей в связи с усовершенствованием техники как открытой, так и лапароскопической хирургии, а также с накоплением опыта выполнения данных операций [8-10]. Все вышеизложенные факты говорят о необходимости дальнейшего усовершенствования хирургической техники УКА.

Цель исследования – усовершенствование хирургической техники уретерокаликоанастомоза.

Материал и методы исследования. Для решения поставленной цели были проанализированы результаты обследования и оперативного вмешательства у пациентов, находящихся на лечении в КНП ХОР «Областной медицинский клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала».

Исследования выполнены с соблюдением основных положений «Правил этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека», утвержденных Хельсинской декларацией (1964-2013 гг.), ICH GCP (1996 г.), Директивы ЕЭС № 609 (от 24.11.1986 г.) приказов МЗ Украины №690 от 23.09.2009 г., №944 от 14.12.2009 г., №616 от 03.08.2012 г. Для участия в исследовании пациенты подписывали форму «Добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании».

В критическом аспекте проанализированы существующие методики уретерокаликоанастомоза и представлена оригинальная модификация данной операции.

Технические особенности выполнения уретерокаликоанастомоза

Уретерокаликоанастомоз относится к сложным хирургическим вмешательствам, что обусловлено не только необходимостью обширной резекции почки и реконструкции нижней чашки, частым выполнением операции в условиях тепловой ишемии, но и тяжелыми воспалительными и рубцовыми изменениями в забрюшинном пространстве после предшествующих операций. Большинство авторов рекомендуют:

- аккуратно выделять верхнюю треть мочеточника с сохранением его адвентициального слоя;
- проводить не клиновидную, а гильотинную резекцию нижнего полюса почки;
- накладывать анастомоз на мочеточниковом стенте, а в некоторых случаях в дополнение к стентированию использовать нефростомию;
- для уменьшения натяжения зоны анастомоза выполнять мобилизацию почки;
- для улучшения герметичности укутывать анастомоз прядью сальника.

Некоторые хирурги считают, что в шов между стенкой чашки и мочеточника необходимо включать фиброзную капсулу почки для укрепления прочности анастомоза [11]. Попков В. М., Понукалин А. Н. и Потапов Д. Ю. после резекции почки рекомендуют наложение армирующих П-образных швов по периметру почки через почечную капсулу, паренхиму и стенку чашки почки [12]. При этом сшивание чашки и мочеточника производится с захватом этих П-образных швов, а края капсулы почки фиксируются к мочеточнику отдельными узловыми швами. Авторы считают, что этот способ повышает прочность уретерокаликоанастомоза.

С нашей точки зрения УКА анастомоз состоит из трех основных технических этапов: ушивания раны почечной лоханки после отсечения мочеточника, резекции почки и собственно анастомоза между нижней чашкой и мочеточником.

1-й этап – ушивание раны почечной лоханки. Данному этапу в литературе уделяется очень мало внимания, но нужно учитывать, что от него могут зависеть функциональные результаты всего лечения, а также уровень ранних послеоперационных осложнений.

Во-первых, до ушивания раны лоханки хирург должен принять решение о нефростомии, так как

после выполнения анастомоза ушивать почечную лоханку гораздо сложнее. К тому же, смещение почки, которое необходимо для осуществления этого этапа, может привести к нарушению целостности анастомоза. Основными показаниями к нефростомическому дренажу при уретерокаликостомии мы считаем протяженные стриктуры верхней трети мочеточника, когда сложно определить радикальность иссечения мочеточника, а также исключить излишнее натяжение в зоне анастомоза. Нефростомия является абсолютно оправданной при наличии у пациента острых воспалительных изменений в почке и в ситуации, когда хирург не уверен в герметичности ушивания раны почечной лоханки. Тем не менее, в каждом конкретном случае решение о нефростомии принимается индивидуально.

Во-вторых, у многих пациентов, которым выполняется УКА, имеется внутрипочечная лоханка, которая как правило имеет тяжелые рубцовые и воспалительные изменения. Это обстоятельство значительно затрудняет наложение швов на лоханку, так как инфильтрированные ткани очень сложно ушить герметично. Нужно учитывать, что именно дефекты герметичности лоханочной раны являются наиболее частыми причинами формирования мочевых свищей в послеоперационном периоде.

В-третьих, у пациентов с внутрипочечной лоханкой ее ушивание должно производиться не только герметично, но и очень осторожно, так как грубые швы могут деформировать полостную систему и значительно затруднить отток мочи через нижнюю чашку. Хирургу следует учитывать эту потенциальную проблему и максимально стараться ее избежать.

2-й этап – резекция почки. Основным условием правильного выполнения УКА является адекватность резекции нижнего полюса почки. Этот прием позволяет получить доступ к неизмененной ткани, покрытой уротелием и имеющей хорошее кровоснабжение. Границы резекции как правило ограничены толщиной почечной паренхимы.

Объем резекции. Нужно учитывать, что толщина почечной паренхимы, а также степень расширения нижней чашки серьезно влияют на технику резекции. В частности, при сохраненной паренхиме почки (толщина 16-20 мм) и при отсутствии значительной каликоэктазии необходимо выполнение гильотинной резекции с обнажением и пересечением нижней чашки на уровне ее свода или шейки в условиях тепловой ишемии почки (**рис. 1**).

В случае истончения паренхимы нижнего полюса почки и массивного расширения нижней чашки гильотинная резекция с широким вскрытием

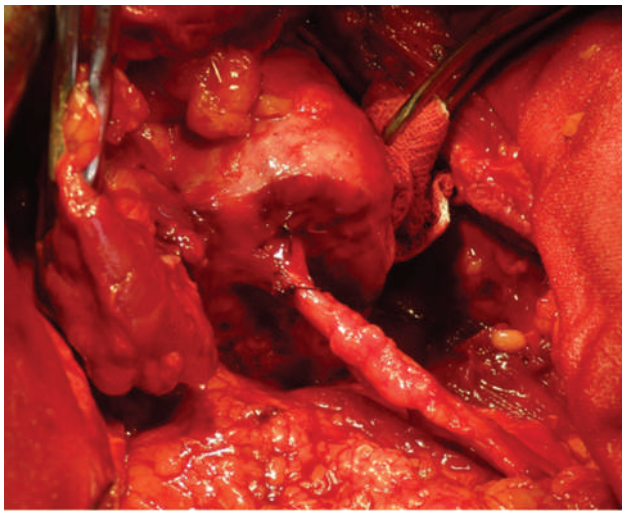

Рис. 1. У пациента К. с сохраненной почечной паренхимой выполнен уретерокаликоанастомоз после гильотинной резекции нижнего полюса почки

полостной системы вряд ли является оправданной. Так как это приводит к необходимости использования тепловой ишемии, значительно увеличивает время реконструкции и может сопровождаться некрозом паренхимы в зоне наложения множественных швов на широко вскрытую нижнюю чашку. У таких пациентов мы рекомендуем удаление части нижнего полюса в зоне максимального истончения паренхимы. Размеры удаленного участка как правило ограничиваются 1,5-2,0 см (**рис. 2**). Это позволяет в условиях достаточной видимости хорошо сопоставить и анастомозировать ткани нижней чашки и мочеточника. При этом как прави-

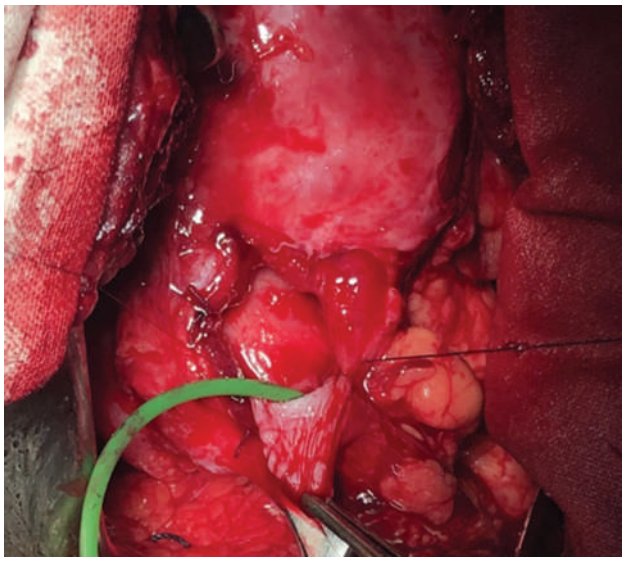

Рис. 2. У пациента В. с истонченной почечной паренхимой гильотинная резекция не выполнялась. Анастомоз между нижней чашкой и мочеточником производится после удаления участка нижнего полюса размерами 2,0х2,5 см

ло нет необходимости в использовании почечной ишемии, так как уровень кровотока в истонченной паренхиме значительно снижен и поврежденные сосуды легко ушиваются раздельными z-образными швами.

Направление резекции. Классическая гильотинная резекция с нашей точки зрения, хотя и дает возможность надежно выделить нижнюю почечную чашку, имеет определенные недостатки. В частности, анастомоз между спатулированным мочеточником и поперечно пересеченной почечной чашкой как правило приводит к формированию изгиба мочеточника в сторону поясничных мышц. При осуществлении строго поперечного пересечения нижнего полюса верхняя треть мочеточника и собственно зона анастомоза лежат на поясничных мышцах, что при активном формировании рубцовой ткани в послеоперационном периоде может привести к деформации, сужению и нарушению кровоснабжения зоны анастомоза и верхней трети мочеточника. В связи с этим мы рекомендуем выполнение гильотинной резекции нижнего полюса под углом 45° открытым книзу (**рис. 3**). Данный маневр позволяет изолировать область анастомоза от контакта с поясничными мышцами и рубцовой тканью, которая окружает почку. При этом анастомоз полностью прикрыт снизу почечной паренхимой.

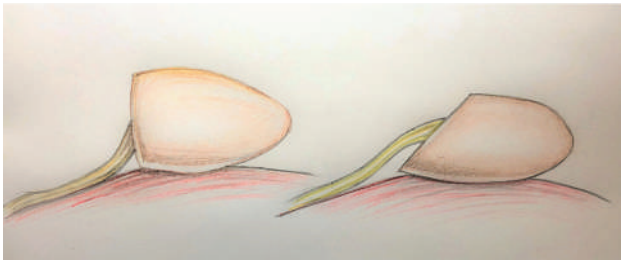

Рис. 3. Положение анастомоза и верхней трети мочеточника после классической гильотинной резекции и после резекции под углом 45°

Техника гемостаза. Мы являемся активными сторонниками использования тепловой ишемии почки при УКА у пациентов с сохраненной почечной паренхимой, так как только в условиях полностью сухого операционного поля и хорошей видимости возможно правильное сопоставление слизистых оболочек почечной чашки и мочеточника. Однако необходимо учитывать, что хирург за период тепловой ишемии 15-20 минут должен успеть не только качественно наложить анастомоз, но и быстро выполнить надежный гемостаз. В своей клинической практике у большинства пациентов мы используем наложение раздельных z-образных швов на основные поврежденные сосуды почечной паренхимы, стараясь при этом не деформировать вскрытую чашку. Такая техника гемостаза позволяет максимально сохранить кровоснабжение в зоне резекции и уменьшить вероятность развития ишемических нарушений в зоне анастомоза. Наложение на почечную паренхиму с гемостатической целью грубых обвивных или п-образных швов приводит к деформации почечной чашки, что существенно затрудняет выполнение анастомоза, а также нарушает кровоснабжение нижнего полюса почки.

В отношении последовательностей этапов операции, необходимо отметить, что для уменьшения времени почечной ишемии сначала мы раздельно прошиваем поврежденные почечные сосуды. Далее стентируем мочеточник и накладываем обвивные швы на нижнюю полуокружность анастомоза. Затем снимаем зажимы с почечной артерии и заканчиваем анастомоз в условиях активного кровотока. Продолжающееся кровотечение из зоны резекции останавливаем с помощью z-образных швов и/или пластины «Тахокомба».

3-й этап - наложение анастомоза. Одним из наиболее ответственных этапов операции является подготовка нижней чашки к анастомозу. В случае наличия нескольких нижних чашек нужно выбрать наиболее подходящую в отношении ее локализации и соответствия по размерам диаметру мочеточника. При вскрытии в результате резекции нескольких чашек одну из них требуется ушить или объединить обе чашки в одну. У пациентов с большими размерами нижней чашки ее необходимо ушить до размеров диаметра мочеточника или увеличить глубину резекции для выделения шейки этой чашки. Все эти манипуляции серьезно увеличивают сложность и продолжительность всей операции. Поэтому изучение анатомии нижней группы почечных чашек с помощью МДКТ является очень важным дооперационным шагом в подготовке к проведению данных хирургических вмешательств.

Анастомоз между мочеточником и нижней почечной чашкой выполняется гораздо легче и быстрее, когда удается пересечь чашку на 3-5 мм дистальнее зоны резекции паренхимы (**рис. 4**). Однако, сохранить эту часть почечной чашки удается далеко не всегда, особенно у пациентов с толщиной почечной паренхимы менее 10 мм.

При наложении УКА мы стараемся соединять между собой только ткани мочеточника и почечной чашки с тщательным сопоставлением их слизистых (**рис. 5**).

Включение в шов тканей почечной паренхимы и фиброзной капсулы почки с нашей точки зрения неминуемо приведет к развитию грубых рубцов в зоне анастомоза и к ухудшению функциональных результатов. Для уменьшения вероятности расхождения швов и снижения натяжения между чашкой

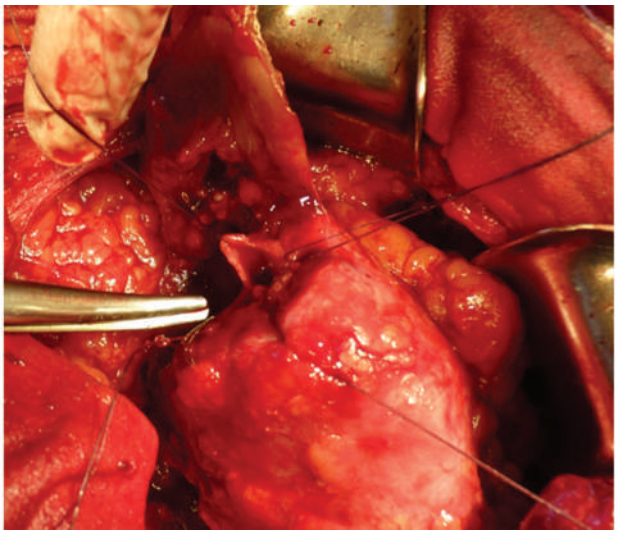

Рис. 4. Нижняя чашка выступает над плоскостью резекции паренхимы после резекции нижнего полюса почки

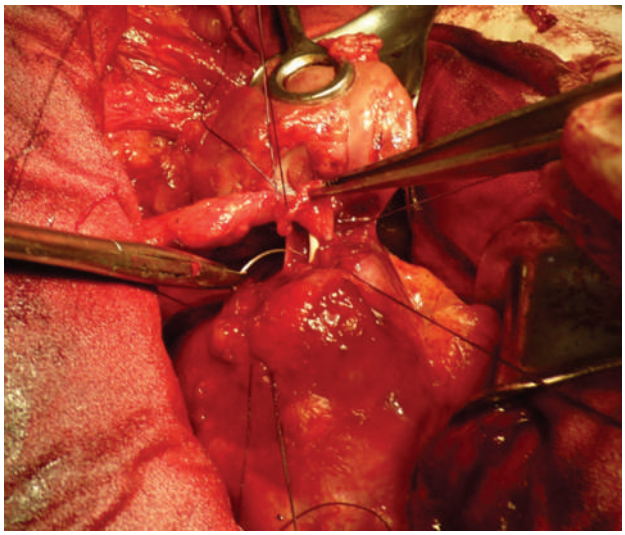

Рис. 5. Анастомоз выполняется только между тканями нижней чашки и мочеточника. Почечная паренхима и фиброзная капсула почки в шов не захватываются

и мочеточником в большинстве клинических наблюдений мы использовали мобилизацию почки, что позволяло сместить ее вниз на 4,0-4,5 см.

Заключение. Мы представили оригинальную техническую модификацию выполнения уретерокаликоанастомоза, которая заключается в проведении гильотинной резекции нижнего полюса почки под углом 45^0, в пересечении нижней чашки на 4-5 мм дистальнее зоны резекции паренхимы, в наложении анастомоза только между мочеточником и нижней чашки без захватывания в шов почечной паренхимы и фиброзной капсулы почки, а также в использовании только раздельных z-образных гемостатических швов без применения п-образных или обвивных швов на почечную паренхиму.

Данная методика является более физиологичной, так как сопоставляет только ткани, содержащие уротелий, уменьшает вероятность развития ишемических и рубцовых изменений в зоне анастомоза.

Перспектива дальнейших исследований. Изучение послеоперационных результатов выполнения оригинальной технической модификации уретерокаликоанастомоза в раннем и позднем послеоперационном периоде.

References

1. Neuwirt K. Implantation of the lower ureter into the lower calyx of the renal pelvis. *VII Congress de le Societe Internationale d'Urologie*. 1947; 253-5.
2. Manetti S. Les anastomoses urétéro-calicielles. *Chir Path Sper.* 1956; 4: 929.
3. Couvelaire R, Auvert J, Moulonguet A, Cukier J, Leger P. Implantations et anastomoses urétérocalicielles. Techniques et indicatios. *J Urol Néphrol.* 1964; 70: 437.
4. Hawthorne NJ, Zincke H, Kelalis PP. Ureterocalicostomy: an alternative to nephrectomy. *J Urol.* 1976; 115(5): 583-6.
5. Shah TP, Vishana K, Joshi RN, Kadam G, Dhawan M. Ureterocalycostomy: A salvage procedure for complex ureteropelvic junction strictures. *Indian J Urol*. 2004; 20: 144-7.
6. Osman T, Eltahawy I, Fawaz Kh, Shoeib M, Elshawaf H, El Halaby R. Ureterocalicostomy for treatment of complex cases ofureteropelvic junction obstruction in adults. *Urology*. 2011; 78: 202-7.
7. Srivastava D, Sureka SK, Yadav P, Bansal A, Gupta S, Kapoor R, et al. Ureterocalicostomy for Reconstruction of Complicated Ureteropelvic Junction Obstruction in Adults: Long - Term Outcome and Factors Predicting Failure in a Contemporary Cohort. *J Urol*. 2017; 198(6): 1374-8.
8. Casale P, Mucksavage P, Resnick M, Kim S. Robotic Ureterocalicostomy in the pediatric population. *J Urol*. 2008; 180: 2643-8.
9. Arap MA, Andrade H, Torricelli FC, Denes FT, Mitre AI, Duarte RJ, et al. Laparoscopic ureterocalicostomy for complicated upper urinary tract obstruction: mid - term follow - up. *Int Urol Nephrol*. 2014; 46(5): 865-9.
10. Komyakov BK, Gulyev BG, Al Attar TKh. Laparoskopichnyy ureterokalykoanastomoz pry protyazhniy retsydyvniy strykturi pyeloureteralnogo segmentu sprava [Laparoscopic ureterocalicoanastomosis with long recurrent stricture of the pyeloureteral segment on the right]. *Visnyk urologiyi Urology Herald.* 2017; 5(3): 87-94. [Ukrainian]

11. Steffens J, Humke U, Haben B, Stark E, Breitling P, Treiyer A. Open ureterocalycostomy. *Surgical Atlas*. *BJU International*. 2008; 101: 397-407.
12. *Patent 2467702 RU*, A61B17/00. Sposob nalozhenyya ureterokalykoanastomoza [The method of applying ureterocalikoanastomosis] /Popkov VM, Ponukalyn AN, Potapov DYu. (RU); zayavitel' i vladelets patenta Potapov DYu (RU). № 2467702; zayavl 20.12.2011 ; opubl 27.11.2012. [Russian]

УДК 616.62-003.7-089

ТЕХНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВИКОНАННЯ УРЕТЕРОКАЛІКОАНАСТОМОЗА

Демченко В. М., Щукін Д. В.

Резюме. У реконструктивній хірургії верхніх сечових шляхів існує безліч клінічних ситуацій, коли здійснити радикальну резекцію мисково-сечовідного сегмента, накласти адекватний анастомоз між незміненими тканинами або виконати його без значного натягу неможливо. Перш за все, це стосується випадків гідронефрозу при внутрішньо нирковій мисці, а також при протяжних стриктурах мисково-сечовідного сегмента і верхньої третини сечоводу. Ще більш проблемними є ситуації вторинного гідронефрозу, ускладнені важкими запальними і рубцеві зміни миски й сечоводу, особливо у пацієнтів з імперативними показаннями до збереження нирки. Складність хірургічного завдання зростає зі збільшенням частоти неефективних операцій, виконаних на попередньому етапі.

Уретерокалікоанастомоз є складною і рідко виконуваною операцією. Хоча технічні особливості даної хірургічної процедури детально описані, вона вимагає подальшої модернізації, тому що рівень незадовільних результатів у віддаленому періоді може досягати 30%.

Ми представили оригінальну технічну модифікацію цієї операції, яка полягає у проведенні гільйотинної резекції нижнього полюса нирки під кутом 45º, у перетині нижньої чашки на 4-5 мм дистальніше зони резекції паренхіми, у накладенні анастомозу тільки між сечоводом і нижньою чашкою без залучення у шов ниркової паренхіми і фіброзної капсули нирки, а також у використанні тільки роздільних z-подібних гемостатичних швів без застосування п-подібних або обвивальних швів на ниркову паренхіму.

Дана методика є більш фізіологічною, тому що зіставляє тільки уротелійвмісні тканини, зменшує ймовірність розвитку ішемічних і рубцевих змін в зоні анастомозу.

Ключові слова: уретерокалікоанастомоз, уретерокалікостомія, реконструкція сечоводу.

UDC 616.62-003.7-089

Technical Features of Conducting Ureterocalicostomy

Demchenko V. N., Schukin D. V.

Abstract. In reconstructive surgery of the upper urinary tract, there are many clinical situations where it is impossible to carry out radical resection of the ureteropelvic junction, to apply an adequate anastomosis between unchanged tissues or to perform it without significant tension. First, this concerns cases of hydronephrosis with the intrarenal pelvis, as well as with extended strictures of the ureteropelvic junction and the upper third of the ureter. Even more problematic are situations of secondary hydronephrosis, complicated by severe inflammatory and cicatricial changes in the pelvis and ureter, especially in patients with an imperative indication for preserving the kidney. The complexity of the surgical task increases with the frequency of ineffective operations performed at the preliminary stage.

Ureterocalicostomy refers to complex surgical interventions, which is due not only to the need for extensive kidney resection and reconstruction of the lower cup, frequent surgery in conditions of thermal ischemia, but also severe inflammatory and scarring in the retroperitoneal space after previous operations. Although the technical features of this surgical procedure are described in detail, it requires further modernization, since the level of poor results in the long term can reach 30%.

From our point of view, ureterocalicostomy consists of three main technical stages: suturing the wounds of the renal pelvis after cutting the ureter, resection of the kidney and the actual anastomosis between the lower cup and ureter.

The renal pelvis wounds suturing is paid little attention in the literature, but it must be borne in mind that the functional results of the entire treatment may depend on it. It also influences the level of early postoperative complications. Moreover, the defects in the tightness of the pelvic wound are the most common causes of the urinary fistulae formation in the postoperative period.

The main condition for the correct completion of ureterocalicostomy is the adequacy of the second stage concerning resection of the kidney lower pole. This technique allows you to access unmodified tissue covered with urothelium and to have good blood supply. We are active supporters of using thermal kidney ischemia in

case of ureterocalicostomy in patients with preserved renal parenchyma, since only in the conditions of a completely dry surgical field and good visibility it is possible to correctly compare the mucous membranes of the renal cup and ureter.

One of the most responsible stages of the operation is the third one which comprises preparation of the lower cup and the application of an anastomosis. Anastomosis between the ureter and the lower kidney cup is much easier and faster when there is a possibility to cross the cup 3-5 mm distal to the parenchyma resection zone. However, it is rarely possible to save this part of the renal cup, especially in patients with a renal parenchyma thickness less than 10 mm.

Results and discussion. In our study we presented an original technical modification of this operation, which consists in guillotine resection of the lower pole of the kidney at an angle of 45^0, in the intersection of the lower cup 4-5 mm distal to the parenchyma resection zone, in the application of an anastomosis only between the ureter and the lower cup without trapping the renal parenchyma in the suture and a fibrous capsule of the kidney, as well as using only separate z-shaped hemostatic sutures without using p-shaped or twisting sutures on the renal parenchyma.

Conclusion. This technique is more physiological, since it only compares tissues containing urothelium, reduces the likelihood of developing ischemic and cicatricial changes in the anastomotic zone.

Keywords: anastomosis of the ureter, ureterocalicostomy, ureteral reconstruction.

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.

Стаття надійшла 19.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.194
УДК [616.379-008.64+616.12-005.4]:616.124.2-092-07

Кошкіна М. В., Кадикова О. І., Бабаджан В. Д., Кравчун П. Г., Гриднева О. В.

МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Харківський національний медичний університет, Україна

maiorovarita2393@gmail.com

У статті визначено та проведено оцінку показників діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця в залежності від наявності цукрового діабету 2 типу шляхом обстеження 63 хворих.

При приєднанні цукрового діабету 2 типу відмічалось підвищення Е на 12,1% ($p<0,05$), А – на 22,1% ($p<0,05$); Е/А зменшилось на 12% ($p<0,05$), IVRT – на 3,9 %, DT – на 5,6%, що відповідає діастолічній дисфункції лівого шлуночка за типом порушення релаксації. У хворих на ішемічну хворобу серця та цукрового діабету 2 типу найсильніші кореляційні зв'язки виявлені між HbA_{1c} та Е ($r = 0,78$; $p < 0,05$) і Е/А ($r = 0,61$; $p < 0,05$), слабші – між HbA_{1c} та А ($r = 0,31$; $p < 0,05$). В цій групі також виявлені сильні зв'язки між ТГ та Е ($r = 0,46$; $p < 0,05$); А ($r = 0,52$; $p < 0,05$) і Е/А ($r = 0,49$; $p < 0,05$); між ЗХ та Е ($r = 0,51$; $p < 0,05$) та А ($r = 0,48$; $p < 0,05$); а також між ХС ЛПНЩ та Е ($r = 0,39$; $p < 0,05$) та А ($r = 0,41$; $p < 0,05$). Слабші зв'язки між ТГ та IVRT ($r = 0,32$; $p < 0,05$); а також між Е/А та и ЗХС ($r = 0,35$; $p < 0,05$) та IVRT ($r = 0,29$; $p < 0,05$) і ХС ЛПНЩ ($r = 0,34$; $p < 0,05$) та ХС ЛПНЩ і DT ($r = 0,32$; $p < 0,05$); а також між ХС ЛПДНЩ та Е ($r = 0,28$; $p < 0,05$), А ($r = 0,32$; $p < 0,05$), Е/А = ($r = 0,28$; $p < 0,05$), IVRT ($r = 0,26$; $p < 0,05$), DT = ($r = 0,3$; $p < 0,05$). У хворих тільки на ішемічну хворобу серця встановлено слабкі зв'язки між ТГ і Е ($r = 0,27$; $p < 0,05$); та між ХС ЛПДНЩ і Е/А ($r = 0,25$; $p < 0,05$).

70,3% пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукрового діабету 2 типу мали трансмітральний кровоток за типом псевдонормалізації; 21,6% – рестриктивний тип; 5,4% – тип порушення релаксації, 2,7% – нормальний тип. 50% хворих на ізольовану ішемічну хворобу серця мали тип псевдонормалізації, 30,7% – тип порушення релаксації, 11,5% – рестриктивний тип та 7,7% – нормальний тип.

У хворих на ішемічну хворобу серця діастолічна дисфункція лівого шлуночка більш виражена при приєднанні цукрового діабету 2 типу, що, ймовірно, пов'язано з швидшим структурно-функціональним ремоделюванням лівого шлуночка та асоційовано з метаболічними порушеннями. У хворих на ізольовану ішемічну хворобу серця частіше зустрічаються тип псевдонормалізації та порушення релаксації, а у хворих на ішемічну хворобу серця та цукрового діабету 2 типу – тип псевдонормалізації та рестриктивний тип.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, діастолічна дисфункція, тип трансмітрального кровотоку, вуглеводний обмін, ліпідний обмін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України «Ішемічна хвороба серця за умов поліморбідності: патогенетичні аспекти розвитку, перебігу, діагностики й удосконалення лікування», № держ. реєстрації 0118U000929.

Вступ. Серцево-судинні захворювання займають провідні позиції в структурі захворюваності та смертності в Україні, тому вивчення особливостей їх патогенезу є актуальною проблемою медицини. У той же час, порушення обміну глюкози і, зокрема, цукровий діабет (ЦД) є одними з найпоширеніших загрозливих факторів ризику розвитку серцево-судинних подій. [1] У хворих з ЦД 2 типу перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС) значно ускладняється, у таких хворих частіше зустрічається резистентність до антигіпертензивних та гіполіпідемічних препаратів. Відомо, що близько 75% хворих на ЦД помирають саме в результаті розвитку гострих кардіо-васкулярних подій, що частіше за все обумовлені атеросклерозом [2].

Багаточислені дослідження показали, що існує міцний патогенетичний зв'язок між розвитком ІХС та ЦД 2 типу. Так, дослідження DECODE доводить, що на смертність від кардіоваскулярних ускладнень значний вплив має підвищений рівень глюкози

крові, рівень же гликозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) має нижчий вплив на цей показник [3]. Однак, низка питань у цьому аспекті залишаються невизначеними, тому вивчення цієї коморбідності продовжується й досі.

Відомо, що ЦД 2 типу призводить до гіперактивації системи запалення, результатом якої є підвищення рівнів цитокінів [3]. Високий рівень цитокінів призводить до підвищення ригідності міокарду та порушення діастоличної функції міокарду. Діастолічна дисфункція, у свою чергу, сприяє розвитку систолічної дисфункції, внаслідок чого і прогресує хронічна серцева недостатність (ХСН) [1]. Таким чином, судинне ураження є ключовою спільною патогенетичною ланкою в патогенезі ІХС та ЦД 2 типу. Проте, залишається невизначеними низка питань щодо формування діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на ІХС та ЦД 2 типу.

Мета дослідження – визначити та провести оцінку показників діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця в залежності від наявності цукрового діабету 2 типу.

Матеріал та методи дослідження. У рамках дизайну дослідження нами було обстежено 63 хворих, серед яких було 30 чоловік (47,17 %) та 33 жінок (52,83 %), середній вік склав 65,3+6,4 роки. Всі пацієнти перебували на лікуванні у кардіологічному відділенні КНП «Міська клінічна лікарня № 27» Харківської міської ради, що є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології і алергології імені академіка Л. Т. Малої Харківського національного медичного університету. Хворі з ІХС були розподілені на групи у залежності від наявності ЦД 2 типу. До основної групи увійшли 37 хворих на ІХС та ЦД 2 типу середнім віком 66,2±3,42 років. У групу порівняння увійшли 26 хворих на ІХС та без ЦД 2 типу, середній вік в цій групі склав 64,8±2,13 роки. Групу контролю склали 18 практично здорових осіб. У цю групу увійшли 8 жінок (44,44 %) та 10 чоловіків (55,55 %). Середній вік у осіб цієї групи складав 53,7±3,11 років.

Пацієнти з супутніми хронічними захворюваннями респіраторної, сечовидільної та травної системи, а також онкологічними захворюваннями та захворюваннями сполучної тканини не включались в дослідження. Діагноз ІХС та ЦД 2 типу встановлювали згідно чинних наказів МОЗ України [11,12].

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. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Для встановлення гемодинамічних параметрів лівого шлуночка (ЛШ) використовували ехокардіографічне обстеження (Ехо-КГ) на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PRO 30) (Україна). Під час обстеження хворим визначали такі параметри діастолічної функції: максимальну швидкість раннього (Е) (см/с) і максимальну швидкість пізнього (А) (см/с) наповнення ЛШ, відношення максимальних швидкостей потока через мітральний клапан (Е/А) (од), час уповільнення кровотоку в фазу раннього діастолічного наповнення (DT) (мс), тривалість ізоволюметричного розслаблення міокарду ЛШ (iVRT) (мс). За допомогою імпульсного доплерівського дослідження трансмітрального кровотоку та кровотоку в легеневих венах за цими показниками оцінювали діастолічну функцію ЛШ.

Визначення функціонального класу ХСН проводили згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA) (1964 г.), з використанням тесту 6-хвилинної ходьби [10]. Критерієм включення в дослідження була наявність ХСН II – III функціональних класів за NYHA.

Для встановлення діагнозу ЦД 2 типу визначали глюкозу сироватки крові натще та глікозильований гемоглобін (HbA1c). Вміст глюкози в сироватці капілярної крові, взятої натщесерце, визначали глюкозо-оксидантним методом. Рівень глікозильованого гемоглобіну у цільній крові визначали за допомогою фотометричного методу за допомогою тест-системи фірми «Реагент» (Україна) згідно з інструкцією [12].

У всіх хворих визначали загальний холестерин (ЗХС) сироватки крові та за фракціями: ліпопротеїди низької щільності (ХС ЛПНЩ), ліпопротеїди дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), ліпопротеїди високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеріди (ТГ) та розраховували коефіцієнт атерогенності за стандартною формулою.

Математичну обробку результатів проводили за допомогою пакету програм «Statistica 8,0» (StatSoft Inc, США). Для статистичного аналізу вибірок, що підлягають законам Гаусівського розподілу, користувалися стандартною програмою для розрахунку середніх арифметичних величин (M+m), визначення t-критерію Стьюдента, рівня вірогідностей даних (p). Статистично достовірними вважали відмінності середніх величин при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Було досліджено показники діастолічної функції міокарду ЛШ у хворих на ІХС в поєднанні або без поєднання з ЦД типу. Дані, отримані в ході цього дослідження, наведені в **таблиці 1**.

Таблиця 1 – Ехокардіографічні показники діастолічної функції ЛШ у хворих на ІХС в залежності від наявності ЦД 2 типу (M±m)

Групи / Показники	ІХС + ЦД 2 типу (n=37)	ІХС (n=26)	p
E, мм/с	62,38±2,7	54,89±2,5	<0,05
A, мм/с	76,28±1,9	59,46±1,8	<0,05
E/A, од.	0,81±0,05	0,92±0,04	<0,05
IVRT, мс	105,5±2,3	101,4±1,9	<0,05
DT, мс	232,7±8,4	219,8±9,4	<0,05

Примітки: ***** p < 0,05 – достовірність різниці показників відносно даних контрольної групи. ****** p < 0,05 – достовірність різниці показників основної групи відносно даних групи порівняння.

Було визначено, що у хворих на ІХС в залежності від наявності ЦД 2 типу присутні значні відмінності у величинах показників, які демонструють діастолічну дисфункцію. Таким чином, під час приєднання ЦД 2 типу, відмічалось підвищення показнику E на 12,1 % (p<0,05), у той час, як показник A зріс на 22,1% (p<0,05), а співвідношення E/A було меншим у хворих з ЦД 2 типу на 12% (p<0,05). Показник IVRT незначно зменшився на 3,9 % під час приєднання ЦД 2 типу, а показник DT – на 5,6%. Такі дані свідчать про сповільнення процесу релаксації ЛШ, що відповідає діастолічній дисфункції ЛШ за типом порушення релаксації.

Було вивчено силу зв'язків між ехокардіографічними показниками діастолічної функції та показниками вуглеводного обміну у хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу. Результати цих спостережень наведені в **таблиці 2**. У хворих на ІХС та ЦД 2 типу найбільш сильні кореляційні зв'язки виявлені між рівнем HbA_{1c} та показником E (r = 0,78; p < 0,05) та між рівнем HbA_{1c} та показником E/A (r = 0,61; p < 0,05). Більш слабкий кореляційний зв'язок встановлений між рівнем HbA_{1c} та показником A (r = 0,31; p < 0,05). Кореляційних зв'язків достатньої сили між рівнем глюкози та показниками діастолічної функції, що демонструють діастолічну дисфункцію ЛШ, виявлено не було.

Також було вивчено характер зв'язків між ехокардіографічними показниками діастолічної функції ЛШ та показниками вуглеводного обміну у хворих на ІХС без ЦД 2 типу. Отримані дані наведені в **таблиці 3**. Продемонстровано, що в цьому дослідженні кореляційних зв'язків достатньої сили між показниками діастолічної функції та показниками вуглеводного обміну у хворих на ІХС без ЦД 2 типу виявлено не було.

Таблиця 2 – Кореляційні зв'язки між ехокардіографічними показниками діастолічної функції та показниками вуглеводного обміну у хворих на ІХС та ЦД 2 типу, відображені за допомогою критерія Пірсона (r_{crit} = 0,24)

Показники	Глюкоза	HbA_{1c}
E, мм/с	0,21	0,78*
A, мм/с	0,2	0,31*
E/A, од.	0,19	0,61*
IVRT, мс	0,11	0,16
DT, мс	0,23	0,19

Примітки: ***** p < 0,05 - достовірність різниці показників відносно даних контрольної групи. ****** p < 0,05 - достовірність різниці показників основної групи відносно даних групи порівняння.

Таблиця 3 – Кореляційні зв'язки між ехокардіографічними показниками діастолічної функції та показниками вуглеводного обміну у хворих на ІХС без ЦД 2 типу, відображені за допомогою критерія Пірсона (r_{crit} = 0,24)

Показники	Глюкоза	HbA_{1c}
E, мм/с	0,21	0,22
A, мм/с	0,2	0,21
E/A, од.	0,19	0,23
IVRT, мс	0,11	0,16
DT, мс	0,23	0,19

Примітки: ***** p < 0,05 - достовірність різниці показників відносно даних контрольної групи. ****** p < 0,05 - достовірність різниці показників основної групи відносно даних групи порівняння.

Також було досліджено кореляційні зв'язки між ехокардіографічними показниками діастолічної функції та показниками ліпідного обміну у хворих на ІХС та ЦД 2 типу, ці дані відображені в **таблиці 4**. Встановлено, що у хворих на ІХС та ЦД 2 типу мають місце сильні кореляційні зв'язки між рівнями ТГ та наступними показниками: E (r = 0,46; p < 0,05); A (r = 0,52; p < 0,05) та співвідношенням E/A (r = 0,49; p < 0,05); також між рівнем ЗХ та показниками E (r = 0,51; p < 0,05) та A (r = 0,48; p < 0,05); а також між рівнем ХС ЛПНЩ та показниками E (r = 0,39; p < 0,05) та A (r = 0,41; p < 0,05). Більш слабкі кореляційні зв'язки встановлені між

Таблиця 4 – Кореляційні зв'язки між ехокардіографічними показниками діастолічної функції та показниками ліпідного обміну у хворих на ІХС та ЦД 2 типу, відображені за допомогою критерія Пірсона (r_{crit} = 0,24)

Показники	ТГ	ЗХС	ХС ЛПВЩ	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПДНЩ
E, мм/с	0,46*	0,51*	0,19	0,39*	0,28*
A, мм/с	0,52*	0,48*	0,18	0,41*	0,32*
E/A, од.	0,49*	0,35*	0,17	0,34*	0,28*
IVRT, мс	0,32*	0,29*	0,14	0,23	0,26*
DT, мс	0,22	0,3*	0,12	0,32*	0,3*

Примітки: ***** p < 0,05 - достовірність різниці показників відносно даних контрольної групи. ****** p < 0,05 - достовірність різниці показників основної групи відносно даних групи порівняння.

рівнем ТГ та показником IVRT (r = 0,32; p < 0,05); а також між рівнем ЗХС та показниками E/A (r = 0,35; p < 0,05) та IVRT (r = 0,29; p < 0,05); між рівнем ХС ЛПНЩ та показниками E/A (r = 0,34; p < 0,05) та DT (r = 0,32; p < 0,05); а також між рівнем ХС ЛПДНЩ та всіма досліджуваними ехокардіографічними показниками: з показником E (r = 0,28; p < 0,05), з показником A (r = 0,32; p < 0,05), з показником E/A = (r = 0,28; p < 0,05), з показником IVRT (r = 0,26; p < 0,05), і з показником DT = (r = 0,3; p < 0,05).

Досліджено кореляційні зв'язки між показниками діастолічної функції та показниками ліпідного обміну у хворих на ІХС без ЦД 2 типу, результати цього дослідження показані в **таблиці 5**. Визначено, що в цьому дослідженні кореляційних зв'язків достатньої сили між показниками діастолічної функції та показниками ліпідного обміну у хворих на ІХС без ЦД 2 типу встановлено не було, окрім слабких кореляційних зв'язків між рівнем ТГ та показником E (r = 0,27; p < 0,05); та між ХС ЛПДНЩ та показником співвідношення E/A (r = 0,25; p < 0,05).

Таблиця 5 – Кореляційні зв'язки між ехокардіографічними показниками діастолічної функції та показниками ліпідного обміну у хворих на ІХС без ЦД 2 типу, відображені за допомогою критерія Пірсона (r_{crit} = 0,24)

Показники	ТГ	ЗХС	ХС ЛПВЩ	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПДНЩ
E, мм/с	0,27*	0,18	0,17	0,19	0,15
A, мм/с	0,19	0,21	0,19	0,11	0,12
E/A, од.	0,2	0,19	0,15	0,14	0,25*
IVRT, мс	0,12	0,14	0,13	0,16	0,16
DT, мс	0,14	0,13	0,16	0,17	0,18

Примітки: ***** p < 0,05 - достовірність різниці показників відносно даних контрольної групи. ****** p < 0,05 - достовірність різниці показників основної групи відносно даних групи порівняння.

Встановлено наступне розподілення типів трансмітрального кровотоку у хворих на ІХС та ЦД 2 типу: найбільша кількість пацієнтів цієї групи (26) мала трансмітральний кровоток за типом псевдонормалізації (70,3%); у 8 пацієнтів було визначено рестриктивний тип (21,6%); у 2 пацієнтів трансмітральний кровоток відбувався за типом порушення релаксації (5,4%), і у 1 пацієнта – за нормальним типом (2,7%).

Щодо групи хворих на ІХС без супутнього ЦД 2 типу, то типи трансмітрального кровотоку розподілились наступним чином: у 13 хворих був виявлений кровоток за типом псевдонормалізації (50%), у 8 – за типом порушення релаксації (30,7%), 3 хворих мали рестриктивний тип (11,5%), ще у 2 пацієнтів (7,7%) був встановлений нормальний тип мітрального кровотоку.

Таким чином, встановлено, що у хворих на ІХС та ЦД 2 типу трансмітральний кровоток значно частіше реалізується за типом псевдонормалізації або рестриктивним типом, а у хворих на ізольовану форму ІХС перше місце в розподілі типів трансмітрального кровотоку також займає тип псевдонормалізації, тоді як другий найбільш частий варіант в цій групі – кровоток за типом порушення релаксації. Всі дані, отримані в цьому дослідженні, наведені на **рис. 1.**

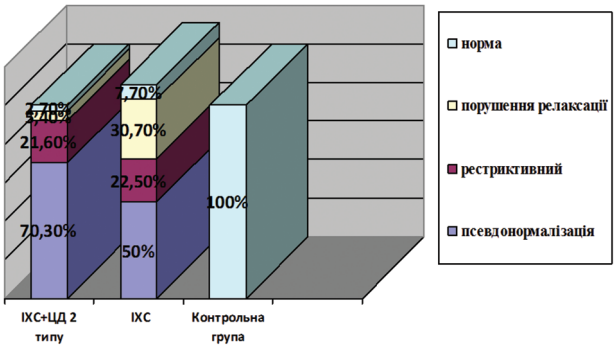

Рис. 1. Розподілення типів трансмітрального кровотоку в досліджуваних групах

Отримані в цьому дослідженні дані підтверджують вплив змін вуглеводного обміну на діастолічну функцію ЛШ та тип трансмітрального кровотоку у пацієнтів з ІХС, подібні дані також були отримані іншими дослідниками. Так, Кравчун П. П. в своїх дослідженнях відзначає переважання діастолічної дисфункції ЛШ за типом порушення релаксації у хворих на постінфарктний кардіосклероз, артеріальну гіпертензію та ожиріння [5, 6], а Гончар О. В. описує більш виражену діастолчну дисфункцію у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ожирінням порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби, а також різницю у формуванні різних типів анатомо-фізіологічного ремоделювання ЛШ в цих групах пацієнтів [1]. Крім того, подібні риси в структурно-функціональному ремоделюванні ЛШ у хворих на артеріальну гіпертензію в залежності від наявності ЦД 2 типу описують в своєму дослідженні група дослідників [7]. Інша група дослідників також оприлюднила дані про зміни в діастолічній функції ЛШ під час ЦД 2 типу в своєму досліджені [8].

Висновки

1. Дане дослідження дає змогу стверджувати, що у хворих на ІХС ступінь порушення діастолічної функції ЛШ більше виражена за умов приєднання ЦД 2 типу, що, ймовірно, пов'язано з швидшими темпами стурктурно-функціонального ремоделювання ЛШ та асоційовано з метаболічними порушеннями.

2. Наявність ЦД 2 типу у пацієнтів з ІХС впливає на тип трансмітрального кровотоку: у хворих на ізольовану ІХС частіше зустрічаються тип псевдонормалізації та порушення релаксації, тоді, як у хворих на ІХС та ЦД 2 типу – тип псевдонормалізації та рестриктивний тип.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є вивчення особливостей формування типів трансмітрального кровотоку у хворих на ІХС та ЦД 2 типу та вивчення взаємозв'язків діастолічної дисфункції ЛШ з ліпідним та вуглеводним обміном. Це може бути використано для оптимізації плану діагностики, тактики лікування та профілактичних заходів у таких хворих.

References

1. Gonchar AV. Remodelirovanie miokarda i diastolicheskaya disfunktsiya u bolnykh gipertonicheskoy boleznyu s ozhireniem [Myocardial remodeling and diastolic dysfunction in obese hypertensive patients]. *Meditsina tretogo tisyacholittya: Zb tez mizhvuz konf molodikh vchenikh ta studentiv, Kharkiv, 15–16 sichnya 2013*. Kharkiv; 2013: 79-80. [Russian]
2. Bilovol OM, Shkolnyk VV, Andryeyeva AO. Rol porushennya vuhlevodnoho ta lipidnoho obminiv u formuvanni metabolichnykh zmin u khvorykh na hipertonichnu khvorobu z tsukrovym diabetom 2 typu ta yikh korektsiya za dopomohoyu kombinatsiyi inhibitoriv APF ta tiazydopodibnykh diuretykiv [The role of impaired carbohydrate and lipid metabolism in the formation of metabolic changes in patients with type 2 diabetes mellitus and their correction by a combination of ACE inhibitors and thiazide-like diuretics]. *Ukr terapevtychnyi zhurn*. 2011; 3: 34-7. [Ukrainian]
3. IDF Diabetes Atlas update 2012. Available from: http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update 2012.
4. Dolzhenko MM, Perepelchenko NA, Bazylevych AYa. *Ishemichna khvoroba sertsya na tli tsukrovoho diabetu typu 2: osoblyvosti perebihu ta obgruntuvannya terapiyi* [Coronary heart disease on the background of type 2 diabetes: features of the course and rationale for therapy]. K: Medknyha; 2010. 100 s. [Ukrainian]
5. Kravchun PP. Stan systolichnoi ta diastolichnoi funktsiyi livoho shlunochka u khvorykh z postinfarktnym kardiosklerozom ta ozhyrinnyam [Condition of left ventricular systolic and diastolic function in patients with postinfarction cardiosclerosis and obesity]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*. 2014; 6: 37-40. [Ukrainian]
6. Kravchun PP. Zminy diastolichnoi funktsiyi miokarda livoho shlunochka u khvorykh iz postinfarktnym kardiosklerozom ta arterialnoyu hipertenziyeyu zalezhno vid stupenya ozhyrinnya [Changes in diastolic function of the left ventricular myocardium in patients with postinfarction cardiosclerosis and hypertension depending on the degree of obesity]. *Medytsyna neotlozhnykh sostoyanyi*. 2014; 6: 158-60. [Ukrainian]
7. Devereux RB. Left ventricular diastolic dysfunction: early diastolic relaxation and late diastolic compliance. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 24: 337-9.
8. Ono K, Wada H, Satoh-Asahara N, Inoue H, Uehara K, Funada J, et al. ABLE-MET Investigators. Effects of metformin on left ventricular size and function in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: results of a randomized, controlled, multicenter, phase IV trial. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019 Nov 13. https://doi.org/10.1007/s40256-019-00381-1
9. Bizino MB, Jazet IM, Westenberg JJM, van Eyk HJ, Paiman EHM, Smit JWA, et al. Effect of liraglutide on cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus: randomized placebo-controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Apr 30; 18(1): 55. doi: 10.1186/s12933-019-0857-6
10. Kadykova OI. Metabolizm vuhlevodiv i lipidiv u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsya y ozhyrinnya z riznymy henotypamy hena interleykina-6 (C-174G) [Metabolism of carbohydrates and lipids in patients with coronary heart disease and obesity with different genotypes of the gene interleukin-6 (C-174G)]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal.* 2017; 1: 70-5. [Ukrainian]
11. Voronkov LH, Amosova KM, Dzyak GV, Zharinova OY, Kovalenko VM, Korkushko OV, ta in. Rekomendatsiyi Asotsiatsiyi kardiolohiv Ukrainy z diahnostyky ta likuvannya khronichnoi sertsevoi nedostatnosti [Recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine on the diagnosis and treatment of chronic heart failure]. *Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany*. 2017; 1(1): 66 s. [Ukrainian]
12. *Sertsevo-sudynni zakhvoryuvannya. Klasyfikatsiya, standarty diahnostyky ta likuvannya* [Cardiovascular diseases. Classification, diagnosis and treatment standards]. Za red VM Kovalenko, MI Lutay, YuM Sirenko. Kyiv; 2013. 96 s. [Ukrainian]
13. *Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Stabilna ishemichna khvoroba sertsya»* [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Stable ischemic heart disease"]. № 152 vid 02.03.2016. [Ukrainian]
14. *Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi i vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Tsukrovyi diabet 2-ho typu»* [Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care "Type 2 diabetes"]. № 1118 vid 21.12.2012. [Ukrainian]

УДК [616.379-008.64+616.12-005.4]:616.124.2-092-07

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Кошкина М. В., Кадыкова О. И., Бабаджан В. Д., Кравчун П. Г., Гриднева О. В.

Резюме. В статье определена и проведена оценка показателей диастолической функции левого желудочка у больных с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа путем обследования 63 больных.

При присоединении сахарного диабета 2 типа отмечалось повышение Е на 12,1% (p<0,05), А – на 22,1% (p<0,05); Е/А уменьшилось на 12% (p<0,05), IVRT – на 3,9%, DT – на 5,6%, что соответствует диастолической дисфункции ЛЖ по типу нарушения релаксации. У больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа самые сильные корреляционные связи обнаружены между HbA1c и Е (r = 0,78; r<0,05) и Е/А (r = 0,61; p<0,05), более слабые – между HbA1c и А (r = 0,31; p < 0,05). В этой группе также обнаружены сильные связи между ТГ и Е (r = 0,46; p < 0,05); А (r = 0,52; p < 0,05) и Е/А (r = 0,49; p < 0,05); между ОХ и Е (r = 0,51; p < 0,05) и А (r = 0,48; p < 0,05); а также между ХС ЛПНП и Е (r = 0,39; p < 0,05) и А (r = 0,41; p < 0,05). Более слабые связи между ТГ и IVRT (r = 0,32; p < 0,05); а также между Е/А и ЗХС (r = 0,35; p < 0,05) и IVRT (r = 0,29; p < 0,05) и ХС ЛПНП (r = 0,34; p < 0,05) и ХС ЛПНП и DT (r = 0,32; p < 0,05); а также между ХС ЛПДНП и Е (r = 0,28; p < 0,05), А (r = 0,32; p < 0,05), Е/А = (r = 0,28; p < 0,05), IVRT (r = 0,26; p < 0,05), DT = (r = 0,3; p < 0,05). У больных только с ишемической болезнью сердца установлены слабые связи между ТГ и Е (r = 0,27; p < 0,05); и между ХС ЛПДНП и Е/А (r = 0,25; p < 0,05).

70,3% пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа имели трансмитральный кровоток по типу псевдонормализации; 21.6% – рестриктивный тип; 5,4% – тип нарушения релаксации; 2,7% – нормальный тип. 50% больных с изолированной ишемической болезнью сердца имели тип псевдонормализации, 30,7% – тип нарушения релаксации, 11,5% – рестриктивный тип и 7,7% – нормальный тип.

У больных с ишемической болезнью сердца диастолическая дисфункция левого желудочка более выражена при присоединении сахарного диабета 2 типа, что, вероятно, связано с более быстрым структурно-функциональным ремоделированием левого желудочка и ассоциировано с метаболическими нарушениями. У больных с изолированной ишемической болезнью сердца чаще встречаются тип псевдонормализаци и нарушения релаксации, а у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа – тип псевдонормализации и рестриктивный тип.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, диастолическая дисфункция, тип трансмитрального кровотока, углеводный обмен, липидный обмен.

UDC [616.379-008.64+616.12-005.4]:616.124.2-092-07

Forming Mechanisms of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Coronary Artery Disease and Diabetes Mellitus Type 2

Koshkina M. V., Kadykova O.I., Babadzhan V. D., Kravchun P. G., Gridneva O. V.

Abstract. The article defines and evaluates the indicators of diastolic function of the left ventricle in patients with coronary artery disease depending on the presence of type 2 diabetes mellitus by examining 63 patients.

Results and discussion. When joining diabetes mellitus type 2 there was an increase of E by 12.1% (p<0.05), A – by 22.1% (p<0.05); E/A decreased by 12% (p<0.05), IVRT – by 3.9%, DT – by 5.6%, that corresponds to diastolic dysfunction of left ventricle by feasibility relaxation type. In patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type 2, the strongest correlations were found between HbA1c and E (r = 0.78; r<0.05) and E/A (r = 0.61; p<0.05), the weakest were between HbA1c and A (r = 0.31; p < 0.05). In patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type 2, the strongest correlations were found between HbA1c and E (r = 0.78; r<0.05) and E/A (r = 0.61; p<0.05), the weakest correlations were between HbA1c and A (r = 0.31; p < 0.05). Strong correlations were established between TG and E (r = 0.46; p < 0.05); A (r = 0.52; p < 0.05) and E/A (r = 0.49; p < 0.05); between GCS and E (r = 0.51; p < 0.05) and A (r = 0.48; p < 0.05); and between CLPLD CS and E (r = 0.39; p < 0.05) and A (r = 0.41; p < 0.05). Weaker correlations were established between TG and IVRT (r = 0.32; p < 0.05); and GCS level and E/A (r = 0.35; p < 0.05) and IVRT (r = 0.29; p < 0.05); between LPLD CS and E/A (r = 0.34; p < 0.05) and DT (r = 0.32; p < 0.05); and between the LPVLD CS and E (r = 0.28; p < 0.05), A (r = 0.32; p < 0.05), E/A = (r = 0.28; p < 0.05), IVRT (r = 0.26; p < 0.05), DT = (r = 0.3; p < 0.05). We established weak correlation links between TG and E (r = 0.27; p < 0.05); and between the LPVLD CS and E/A (r = 0.25; p < 0.05) in patients with only coronary artery disease.

70.3% of patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type 2 had transmitral blood flow by type of pseudo normalization; 21.6% of patients had the restriction type; 5.4% had feasibility relaxation type; 2.7% had normal type. 50% of patients with coronary artery disease only had type of pseudo normalization, 30.7% of patients had feasibility relaxation type, 11.5% had the restriction type, and 7.7% had normal type.

Conclusion. The degree of impairment of the diastolic function of left ventricle was more pronounced in patients with coronary artery disease under the condition of attachment of diabetes mellitus type 2, which is likely to be associated with a faster rate of sturdy functional remodeling of left ventricle and associated with metabolic disorders. The type of pseudo normalization and feasibility relaxation were more common in patients with isolated coronary artery disease, while patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type 2 had the type of pseudo normalization and restrictive type.

Keywords: coronary artery disease, diabetes mellitus type 2, diastolic dysfunction, type of transmitral blood-flow, carbohydrate metabolism, lipid metabolism.

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.

Стаття надійшла 27.12.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.201
УДК 616-089.168-031.81-06

Матвєєнко М. С.[1], Белозьоров І. В.[1], Волкова Ю. В.[2]

СТАН ПРОБЛЕМИ АТИПОВОГО ПЕРЕБІГУ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ У ХВОРИХ З ТЯЖКИМ СТАНОМ НА МОМЕНТ НАДХОДЖЕННЯ

[1]Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна
[2]Харківський національний медичний університет, Україна
mariia.matvieienko@karazin.ua

В умовах політравми агресією потрібно вважати як безпосередні травматичні ушкодження, так і оперативний стрес, пов'язаний з кожною хірургічною операцією. При великих хірургічних утручаннях виражена стрес-відповідь здатна виснажити і без того ослаблені метаболічні резерви організму. Мета – оцінити операційний стрес у рамках багатоетапної оперативної корекції на тлі вже наявної травматичної хвороби, як предиктора госпітальних ускладнень у хворих при політравмі.

Досліджено 224 пацієнти з множинними травмами, показником тяжкості ISS >15 балів, крововтратою III-IV класу згідно класифікації Американської колегії хірургів, температурою ядра тіла 34-36^{o}C, віком від 18 до 60 років, відсутністю тяжкої черепно-мозкової травми. Пацієнти відрізнялися за строками й об'ємом проведених оперативних утручань й за цим критерієм і були розподілені на 2 групи. В I групу увійшло 104 пацієнти оперативну корекцію яким здійснили в повному обсязі протягом перших 24 годи після надходження. В II групу увійшло 120 хворих всі пошкодження яких було усунено з використанням стратегії багатоетапної оперативної корекції, тобто пацієнти даної групи потребували одну та більше додаткових операцій.

При надходженні до стаціонару всі хворі, незважаючи на конкретний комплекс ушкоджень, достовірно не відрізнялися за тяжкістю травм, змінами фізіологічного стану (p > 0,05). При цьому стан хворих був розцінений як тяжкий нестабільний (згідно шкал ISS, RTS, ВПХ-СП), з прогнозованим максимальним рівнем летальності 33% (згідно шкал ВПХ та TRISS, PTS, APACHE II), для обох груп й рівнем очікуваних ускладнень 34% (ВПХ-СП).

Встановлено достовірно нижчий рівень ускладнень у пацієнтів I групи, ніж у пацієнтів II групи. Посттравматичну нефропатію було діагностовано у 25 постраждалих (24%) I-ої групи й у 46 постраждалих (38%) II групи. Інфекційно-запальні ускладнення виявлені в I групі в 31% випадків, у II – 51% випадків. В групі I загальна кількість тромбогеморагічних укладень складала 16%, в групі II – 29%. У пацієнтів другої групи, які перенесли ряд додаткових оперативних втручань згідно тактики багатоетапної оперативної корекції, рівень ускладнень був вищим майже за 1,5 рази у порівнянні з першою групою (p<0,05). Отож, кожне наступне оперативне втручання руйнує загальноприйняте уявлення про класичний перебіг ТХ.

Ключові слова: багатоетапна оперативна корекція, ускладнення, політравма.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Науково-дослідна робота кафедри хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна «Діагностика та прогнозування перебігу травматичної хвороби у хворих з політравмою та гострим абдомінальним синдромом», № державної реєстрації 0117U004824.

Вступ. Протягом півстоліття ми спостерігаємо еволюцію підходів щодо лікування пацієнтів з політравмою. Шлях цього розвитку пролягав від поняття «Раннього контролю всіх пошкоджень», через «Damage Control» до концепції індивідуалізованого безпечного управління, причому кожна стратегія передбачає конкретні показання та протипоказання [1, 2].

В умовах політравми агресією потрібно вважати як безпосередні травматичні ушкодження, так і оперативний стрес, пов'язаний з кожною хірургічною операцією [3, 4, 5, 6]. При великих хірургічних втручаннях виражена стрес-відповідь здатна виснажити і без того ослаблені метаболічні резерви організму [6, 7, 8]. Оперативне ушкодження організму від усіх процедур викликає стереотипний каскад нейроендокринних, метаболічних, імунологічних, гемодинамічних, гемореологічних відповідей і таке ін. [4, 9, 8]. Доведено, що вираженість системної запальної реакції безпосередньо залежить від травматичності хірургічного втручання [5, 6], й вважається базисом для розвитку гнійно-септичних

ускладнень в післяопераційному періоді і формування несприятливого результату при існуючій інфекції [10, 11, 12, 13]. Встановлено, що у пацієнтів з травматичною хворобою (ТХ) на фоні тяжкої травми, яким виконуються етапні операції тривалістю більш ніж 3 години підвищується ризик розвитку синдрому поліорганної недостатності, гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) [14, 15].

Нещодавно велике проспективне рандомізоване багатоцентрове дослідження задокументувало ефективність етапного хірургічного підходу при сполученій травмі, що базується на пристосуванні до клінічного стану пацієнта, на що вказують чітко визначені клінічні параметри, а також об'єктивні вимірювання рівня цитокінів у сироватці крові. Але й показало, що умови й терміни виконання наступних етапів оперативних втручань пацієнтам з ТХ при політравмі з нестабільними фізіологічними параметрами (гемодинаміки, гемостазу, метаболічних показників) є суперечливими. Такі пацієнти мають більшу частоту розвитку ГРДС, якщо проводяться більш тривалі хірургічні процедури [16, 17]. А згідно даних національного банку травм США у 2013р. до відділень інтенсивної терапії було госпіталізовано 1,03 млн. пацієнтів з тяжкою травмою, при цьому майже у чверті (22,6%) розвинулись ускладнення. Найбільш поширеними були пневмонія (10,9%), інфекція сечовивідних шляхів (4,7%) та ГРДС (4,4%). Для пацієнтів з ускладненнями була характерною більш висока тяжкість ушкоджень (ISS≥26) й летальність 10-15% [18].

Отже, операційний стрес є суттєвим додатковим фактором повторного розвитку порушень гомеостазу, він посилює процеси системної запальної (ССЗВ) відповіді на фоні вже наявної ТХ. Тобто можна думати, що кратність оперативних втручань є фактором, який впливає безпосередньо на процес розвитку ТХ, змінюючи її класичний шлях, й відтак на рівень ускладнень й виживання. Таким чином, ця проблема є актуальною в сьогоденні політравми.

Метою даного **дослідження** стала оцінка операційного стресу в рамках багатоетапної оперативної корекції (БОК) на тлі вже наявної ТХ, як предиктора госпітальних ускладнень у хворих при політравмі.

Матеріал та методи дослідження. В дослідження були включені 224 пацієнти, які надійшли до відділення політравми в період з 2015 по 2017 рр. Всі потерпілі були доставлені до приймального відділення з множинними травмами, показником тяжкості ISS >15 балів, крововтратою III-IV класу згідно класифікації Американської колегії хірургів, температурою ядра тіла 34-36^{o}С, віком від 18 до 60 років. До групи дослідження не ввійшли хворі з тяжкою черепно-мозковою травмою (ШКГ<13 балів), наявністю в анамнезі даних про тяжку (стадія суб- та декомпенсації) патологію з боку серцево-судинної системи, дихальної, травної, центральної нервової та ендокринної систем, обтяженою спадковістю, трансфузіями.

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.). Усі пацієнти або їхні законні представники підписували інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

З метою оцінки ступеня тяжкості травми й стану пацієнтів використовували шкали Abbreviated Injury Scores (AIS), Injury Severity Score (ISS), Glasgow Coma Scale (GCS), Trauma score Injury severity score (TRISS), шкалу кафедри військово-польової хірургії, стан при надходженні (ВПХ-СП), PTS (Polytrauma score, Hannover), APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation).

Пацієнти відрізнялися за строками й об'ємом проведених оперативних втручань й за цим критерієм і були розподілені на 2 групи. В І групу ввійшло 104 пацієнти, оперативну корекцію яким здійснили в повному обсязі протягом перших 24 годи після надходження. В ІІ групу ввійшло 120 хворих, всі пошкодження яких було усунено з використанням стратегії БОК, тобто пацієнти даної групи потребували одну та більше додаткових операцій.

Важливо відмітити, що у хворих з поєднаною травмою на функціональний стан організму в гострому та ранньому періодах здійснюють вплив гіпотермія, ацидоз, коагулопатія, гіпотонія, гіпоперфузія, гіпоксія, пошкодження органів і тканин, переломів великих кісток з подальшим розвитком ССЗВ. Отже, діагностика була спрямована на оцінку стану потерпілого, компенсаторно-адаптаційних можливостей його організму з прогнозуванням перебігу посттравматичного періоду, розвинення ускладнень і наслідків, ефективності лікування. Використовували наступні статистичні показники: середнє ± стандартне відхилення, t - коефіцієнт Стьюдента, при p <0,05 різницю вважали статистично достовірною.

Результати дослідження. При надходженні до стаціонару хворих обстежених груп оцінювали за тяжкістю травм, змінами фізіологічного стану (**табл. 1**), ступенем крововтрати.

Так крововтрата склала в середньому 34,45±4,2% ОЦК у І групі, 35,6±4,5% ОЦК у ІІ групі. По даному показнику групи є порівняні (p>0,05).

Таблиця 1 – Характеристика груп пацієнтів під час надходження

	I група	II група	p
	n=104	n=120	
Тяжкість політравми за шкалою ISS, бали	27,3±4,1	28,4±4,8	p>0,05
ШКГ, бали	13,4±0,5	13,5±0,5	p>0,05
Тяжкість стану пацієнтів за шкалою RTS, бали	5,971±0,852	5,839±0,835	p>0,05
Імовірність виживання за шкалою TRISS	0,829±0,098	0,815±0,096	p>0,05
Тяжкість політравми за шкалою ВПХ-СП, бали	21,3 ±3,3	22,1 ±3,5	p>0,05
Тяжкість політравми за шкалою PTS, бали	19,9±6,4	21,3±4,8	p>0,05
APACHE II, балів	15,3±2,7	16±2,9	p>0,05
Ступінь крововтрати, %	34,45±4,2	35,6±4,5	p>0,05
t_{co}, ^{o}C	35,73±0,16	35,74±0,17	p>0,05

Тяжкість пошкоджень потерпілих за шкалою ISS відповідала 27,3±4,1 балам в I групі, 28,4±4,82 – в II групі та була розцінена як нестабільний стан потерпілих.

Істотних порушень свідомості у обстежених хворих не спостерігалося, кількість балів за ШКГ коливалася від 13 до 15 і в середньому складала в I групі 13,4±0,5 балів, в II групі – 13,5±0,5 балів.

Тяжкість стану при надходженні було оцінено за шкалою ВПХ-СП. Середній бал тяжкості стану постраждалих всього масиву склав 21,7±3,1 бали. При цьому середній бал тяжкості стану при надходженні постраждалих першої групи склав 21,3±3,3 бали, другої – 22,1±3,5 бали. Тобто стан всіх постраждалих при надходженні був розцінений як тяжкий з можливим максимальним рівнем летальності 38% та рівнем ускладнень до 66%.

Стан всіх пацієнтів згідно шкали RTS був тяжким й відповідав в середньому 5,905±0,842 балам для всіх постраждалих, і саме в першій групи – 5,971±0,852 балам та в другої – 5,839±0,835 балам.

Системи оцінки TRISS та PTS дозволяють розрахувати ймовірність виживання при множинній травмі. Так за шкалою PTS тяжкість хворих відповідала 2-му ступеню (I група – 19,9±6,4 бали, II група – 21,3±4,8 бали, p>0,05) з прогнозованою летальністю до 25%. А шкала TRISS демонструвала імовірність виживання на рівні близько 83% в обох групах.

За шкалою APACHE II оцінювали фізіологічні параметри пацієнтів через 24 години після надходження, при цьому стан хворих відповідав 15,3±2,7 балам в I групі, 16±2,9 – в II групі, прогнозована летальність близько 33%.

Отже, з приведених в **таблиці 1** даних, можна відзначити, що за всіма цими показниками групи хворих достовірно не відрізнялися (p > 0,05), стан хворих розцінювався як тяжкий нестабільний (згідно шкал ISS, RTS, ВПХ-СП), прогнозований максимальний рівень летальності складав 33% (згідно шкал ВПХ та TRISS, PTS, APACHE II) для обох груп, так само як і рівень очікуваних ускладнень 34% (ВПХ-СП).

З **таблиці 2** можна бачити, що при надходженні всі постраждалі мали ознаки гіповолемії – тахікардія, гіпотензія, зниження середнього артеріального тиску (САТ). Велика питома вага, виражених гемодинамічних порушень, пояснюється масивною крововтратою й неможливістю компенсаційних механізмів організму за рахунок централізації кровообігу утримувати артеріальний тиск (АТ) на рівні близькому до нормального. Крім цього, гіповолемія призводила до зниження венозного повертання до серця – зниження серцевого перенавантаження та зменшення серцевого викиду, що підтверджувалось низькими цифрами центрального венозного тиску (ЦВТ), ударного об'єму серця (УОС), серцевого індексу (СІ), ударного індексу серця (УІС).

Таблиця 2 – Стартові показники функціонального стану пацієнтів

Назва показника	I група	II група	p
САТ, мм Hg	63,1 ± 3,7	61,2±4,2	p>0,05
ЧСС, уд/хв.	121±4,2	119,8±5,1	p>0,05
ЦВТ, мм H_2O	10,23±4,2	9,45±4,6	p>0,05
УОС, мл	43,6±4,2	42,5±4,9	p>0,05
СІ, л/хв./$м^2$	2,31±0,25	2,17±0,34	p>0,05
УІС, мл/$м^2$	24,7±3,2	25,1±2,6	p>0,05
ЗПСО, дин×с×$см^2$	1626±187	1582±195	p>0,05
Гемоглобін, г/л	139,4±6,1	140,6±9,4	p>0,05
Еритроцити, ×10^{12}/л	4,3±0,6	4,5±0,5	p>0,05
Гематокрит	0,41±0,05	0,42±0,05	p>0,05
ПТІ, %	88,0±3,6	87,5±4,1	p>0,05
Фібриноген, г/л	2,4±0,8	2,6±0,7	p>0,05
Глюкоза, моль/л	7,6±1,3	7,8±2,6	p>0,05
Лактат, моль/л	3,5±0,12	3,6±0,14	p>0,05
Піруват, ммоль/л	0,26±0,02	0,27±0,03	p>0,05
Лактат/Піруват	13,40±0,25	13,58±0,21	p>0,05

Крім цього, в обох групах рівні гематокриту, гемоглобіну та еритроцитів не відрізнялися від нормального рівня й навіть перевищували його.

Це пояснюється двома факторами: перший – розвиток механізмів компенсації, другий – забір крові для аналізу проводиться до початку гемодилюції. При дослідженні системи згортання крові у пацієнтів усіх груп спостерігається зменшення від норми ПТІ, що свідчить про наявність гіпокоагуляції у зв'язку з порушенням тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу.

При критичних станах компенсаторні механізми вимагають підвищених енерговитрат, але в умовах централізації кровообігу провідною ланкою в патогенезі стає дефіцит енергії, пов'язаний з переходом метаболізму на енергетично менш вигідний анаеробний шлях, що підтверджується гіперглікемією і підвищенням рівня лактату. При цьому початково високі значення індексу лактат/піруват свідчать на користь дисбалансу співвідношення аеробних/анаеробних метаболічних процесів.

Отже, дані **таблиць 1** та **2** вказують на те, що пацієнти обох груп, незважаючи на конкретні травми, мали однакові стартові функціональні показники, ступінь тяжкості й прогнозований рівень ускладнень і летальності.

Як вже зазначалося раніше, критерієм розподілення пацієнтів на дві групи стали строки й об'єм проведених оперативних втручань. Важливим є те, що пацієнти I групи мали такі сполучення травм, які повинні бути піддані оперативній корекції якомога швидше, в один етап. В той час, як пацієнти II групи отримали пошкодження, усунення яких потребувало використання стратегії БОК, з необхідністю проведення декількох повторних операцій. Так на першому етапі за життєвими показаннями, з метою зупинки кровотечі й імобілізації кінцівок, виконували лапаротомію, торакоцентез, первинну хірургічну обробку ран, металоостеосинтез кісток тазу апаратом зовнішньої фіксації, металоостеосинтез кісток гомілки. На наступному етапі, за відстроченими показниками, проведено: інтрамедулярний остеосинтез стегнової кістки, відкрита репозиція кісткових відламків і накістковий металоостеосинтез стегнової кістки й кісток гомілки, трахеостомія, торакоцентез.

З метою визначення особливостей реагування на вплив додаткових етапів оперативної корекції, нами були розглянуті ускладнення, які виникли в процесі лікування (**табл. 3**).

Цікавим є те, що при аналізі ускладнень гострого та раннього періодів ТХ для пацієнтів I групи був характерним достовірно нижчий рівень ускладнень ніж для пацієнтів II групи (**табл. 3**). Так найбільш частою формою ускладнень у постраждалих була післягеморагічна анемія. В I групі анемію діагностовано в 88% випадків і в II – 92%. Анемію констатували у випадку зниження рівня гемоглобіну менше 90 г/л, що впливало на строки планування відстрочених операцій на опорно-руховому апараті.

Таблиця 3 – Ускладнення травматичної хвороби

Вид ускладнення	Група I (n=104)	Група II (n=120)	p
Постгеморагічна анемія	88%	92%	p>0,05
Посттравматична нефропатія	24%	38%	p<0,05
Тромбогеморагічні ускладнення	16%	29%	p<0,05
Інфекційно-запальні ускладнення:	31%	51%	p<0,05
– пневмонія та/або гнійний трахеобронхіт	26%	36%	p<0,05
– нагноєння рани	3%	9%	p<0,05
– пролежні	2%	6%	p<0,05

Посттравматичну нефропатію було діагностовано у 25 постраждалих (24%) I-ої групи й у 46 постраждалих (38%) II групи. Нефропатію діагностували при наявності ознак ізольованого сечового синдрому (помірна протеїнурія і наявність одиничних еритроцитів у сечі).

Інфекційно-запальні ускладнення виявлені в I групі в 31% випадків, у II – 51% випадків. В структурі інфекційно-запальних ускладнень мали місце пневмонія і гнійний трахеобронхіт, місцеві ускладнення – нагноєння ран, пролежні.

Тромбогеморагічні ускладнення протікали у вигляді тромбозу вен нижніх кінцівок, тромбогеморагічного синдрому, синдромом набутої гемофілії, в групі I загальна кількість даних укладень складала 16%, в групі II – 29%.

Максимальна частота розвитку ускладнень приходилася на період з 3 по 14 добу лікування постраждалих з тяжкою травмою.

Обговорення отриманих результатів. За результатами дослідження можна стверджувати, що найбільш проблемною категорією постраждалих є пацієнти з пошкодженнями декількох анатомічних зон. Це пов'язано з тим, що з одного боку, кожна ділянка вимагає корекції своєї анатомічної цілісності, але з іншого боку, ці ураження призводять до серйозних фізіологічних змін і майже до виснаження фізіологічного резерву [2, 4, 19]. Тобто остаточна хірургічна корекція повинна виконуватись виходячи з індивідуальних фізіологічних можливостей пацієнта, охоплюючи оцінку усіх можливих патогенетичних шляхів, з метою уникнення помилок що призводять до росту рівня ускладнень та смертності [20, 21].

Згідно літературних даних рівень ускладнень у пацієнтів з тяжкою сполученою травмою, яким показано лікування згідно стратегії БОК, був вищим ніж у пацієнтів травми, яких дозволяли провести

остаточну корекцію протягом 24 годин. А саме, пневмонія була діагностована у 2 рази, сепсис та ГРДС майже у 3 рази, а тромбогеморагічні ускладнення приблизно у 1,5 рази частіше [16, 18]. Чинниками, що впливають на ймовірність високого ступеня ускладнень можна вважати – комплекс більш тяжких травм, масивну крововтрату, тривалий період штучної вентиляції легень, супутню патологію, вік постраждалих [8, 14, 15, 18, 19].

Отже основним завданням реанімації та інтенсивної терапії при лікуванні ТХ має бути відновлення життєво важливих функцій організму, щоб вони могли бути готові до проведення невідкладних та відстрочених операцій. Сьогодні пріоритетним напрямком є пошук шляхів покращення ІТ, оптимізації порядку оперативної корекції з метою зниження кількості ускладнень та рівня летальності при політравмі.

Висновки. Виявлено, що у пацієнтів другої групи, які перенесли ряд додаткових оперативних втручань згідно тактики БОК, рівень ускладнень був вищим за 1,5 рази відносно першої групи ($p<0,05$).

Враховуючи те, що у пацієнтів обох груп за основними функціональними параметрами, рівнем крововтрати, тяжкістю отриманої травми та тяжкістю стану достовірних відмінностей не виявлено, можна стверджувати, що кожне наступне оперативне втручання руйнує загальноприйняте уявлення про класичний перебіг ТХ.

Кожен наступний етап операцій не повинен бути додатковим фактором, що потенціює каскад патологічних змін та погіршує стан травмованого й вихід захворювання. Потрібне вдосконалення системи оцінки тяжкості стану, яка б базувалась на змінах основних фізіологічних параметрів й впровадження їх у процес багатоетапного лікування.

Перспективи подальших досліджень. Планується вивчення основних діагностичних маркерів й розробка критеріїв відносної стабілізації стану, послідовності та термінів проведення багатоетапної оперативної корекції.

References

1. Giannoudis PV, Giannoudis VP, Horwitz DS. Time to think outside the box: 'Prompt-Individualised-Safe Management' (PR.I.S.M.) should prevail in patients with multiple injuries. *Injury.* 2017 Jul; 48(7): 1279-82. doi: 10.1016/j.injury.2017.05.026
2. Roberts DJ, Chad GB, David VF, Moore EE, Ivatury RR, Lucas ChE, et al. History of the Innovation of Damage Control for Management of Trauma Patients: 1902-2016. *Annals of Surgery.* 2017 May; 265(5): 1034-44. PMID: 27232248. doi: 10.1097/SLA.0000000000001803
3. Vaglio S, Prisco D, Biancofiore G, Rafanelli D, Antonioli P, Lisanti M, et al. Recommendations for the implementation of a Patient Blood Management programme. Application to elective major orthopaedic surgery in adults. *Blood Transfus*. 2016 Dec; 14(1): 23–65. doi: 10.2450/2015.0172-15
4. Golub IE, Sorokina LV. Khirurgicheskiy stress i obezbolivanie [Surgical stress and analgesia]. Irkutsk: Publishing house of IGMU; 2005. 201 p. [Russian]
5. Ilyukevich GV, Koloshka LR, Hancharou AY, Permyakov IV. Regionarnaya anesteziya i immunnyy komponent stress-otveta v onkokhirurgii [Regional anesthesia and the immune component stress response in oncosurgery]. *Medical journal*. 2018 Jan; 2: 7-12. [Russian]
6. Yurin RI, Glushchenko VA, Mikhnin AE, Levchenko EV. Markery operatsionnogo stressa pri sravnenii torakoskopicheskikh i torakotomicheskikh rezektsiy pri rake legkogo [Markers of surgery stress in comparison of thoracoscopic and thoracotomic resections in lung cancer]. *Oncology issues.* 2017: 63(2): 199-207. [Russian]
7. Abdelmalak BB, You J, Kurz A, Kot M, Th. Bralliar, F.H. Remzi, et al. The effects of dexamethasone, light anesthesia, and tight glucose control on postoperative fatigue and quality of life after major noncardiac surgery: A randomized trial. *J Clin Anesth.* 2019 Aug; 55: 83-91. https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2018.12.038
8. Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S. Inflammatory and Immune Responses to Surgery and Their Clinical Impact. *Annals of Surgery.* 2016 July; 264(1): 73–80. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001691
9. Cowen R, Stasiowska MK, Laycock H, Bantel C. Assessing pain objectively: the use of physiological markers. *Anaesthesia.* 2015 Jan; 70(7): 828-47. doi: 10.1111/anae.13018
10. Smajic J, Tupkovic LR, Husic S, Avdagic SS, Hodzic S, Imamovic S. Systemic Inflammatory Response Syndrome in Surgical Patients. *Med Arch*. 2018 Apr; 72(2): 116–9. doi: 10.5455/medarh.2018.72.116-119
11. Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery.* 2015 Feb; 157: 362–80. doi: 10.1016/j.surg.2014.09.009
12. Nelson G, Altman AD, Nick A, Meyer LA, Ramirez PT, Achtari C, et al. Guidelines for postoperative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations--Part II. *Gynecol Oncol*. 2016 Feb; 140(2): 323–32. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.12.019
13. Namas RA, Vodovotz Y, Almahmoud K, Abdul-Malak O, Zaaqoq A, Namas R, et al. Temporal Patterns of Circulating Inflammation Biomarker Networks Differentiate Susceptibility to Nosocomial Infection Following Blunt Trauma in Humans. *Ann Surg*. 2016 Jan; 263(1): 191–8. doi: 10.1097/SLA.0000000000001001

14. Pape HC. Effects of changing strategies of fracture fixation on immunologic changes and systemic complications after multiple trauma: damage control orthopedic surgery. *J Orthop Res.* 2008 Nov; 26(11): 1478-84. DOI: 10.1002/jor.20697
15. Pape H. Damage-Control Orthopaedic Surgery in Polytrauma: Influence on the Clinical Course and Its Pathogenetic Background. *In: Bentley G. (eds) European Instructional Course Lecture.* Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology, Springer, Berlin, Heidelberg. 2009; 9: 67-74. DOI: 10.1007/978-3-642-00966-2_8
16. Vallier HA, Wang X, Moore TA, Wilber JH, Como JJ. Timing of orthopedic surgery in multiple trauma patients: development of a protocol for early appropriate care. *J Orthop Trauma.* 2013 Oct; 27(10): 543-51. DOI: 10.1097/bot.0b013e31829efda1
17. Flohé S, Flohé SB, Schade FU, Waydhas C. Immune response of severely injured patients--influence of surgical intervention and therapeutic impact. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2007 Sep; 392(5): 639-48. DOI: 10.1007/s00423-007-0203-4
18. Prin M, Li G. Complications and in-hospital mortality in trauma patients treated in intensive care units in the United States, 2013. *Injury Epidemiolog.* 2016; 3(18): 2-10. doi: 10.1186/s40621-016-0084-5
19. Matvieienko M, Baranova N, Matvieienko S, Kozlova T, Gryshchenko A, Sukesh A. Analysis of acute and early periods complications of traumatic disease in severe polytrauma. *The Journal of VN Karazin Kharkiv National University, Series "Medicine*. 2019 Sep; 38: 49-55. DOI: 10.26565/2313-6693-2019-38-06
20. Pape H-C, Leenen L, Velmahos GD, Buckley R, Giannoudis PV. Timing of major fracture care in polytrauma patients – An update on principles, parameters and strategies for 2020. *Injury.* 2019; 50(10): 1656–70. DOI: 10.1016/j.injury.2019.09.021
21. Guerado E, Bertrand ML, Cano JR, Cerván AM, Galán A. Damage control orthopaedics: State of the art. *World J Orthop*. 2019 Jan; 10(1): 1–13. DOI: 10.5312/wjo.v10.i1.1

УДК 616-089.168-031.81-06

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ АТИПИЧНОГО ТЕЧЕНИЯ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ В ТЯЖЕЛОМ СОСТОЯНИИ НА МОМЕНТ ПОСТУПЛЕНИЯ

Матвеенко М. С., Белозеров И. В., Волкова Ю. В.

Резюме. В условиях политравмы агрессией нужно считать как непосредственные травматические повреждения, так и оперативный стресс, связанный с каждой хирургической операцией. При больших хирургических вмешательствах выраженный стресс-ответ способен истощить и без того ослабленные метаболические резервы организма.

Цель - оценить операционный стресс в рамках многоэтапной оперативной коррекции на фоне уже имеющейся травматической болезни (ТХ), как предиктора госпитальных осложнений у больных при политравме. В исследовании приняли участие 224 пациента с множественными травмами, показателем тяжести ISS >15 баллов, кровопотерей, соответствующей III-IV классу по классификации Американской коллегии хирургов, температурой ядра тела 34-36 ^{o}C в возрасте от 18 до 60 лет, отсутствием тяжелой черепно-мозговой травмы. Пациенты отличались по срокам и объему проведенных оперативных вмешательств и по этому критерию и были распределены на 2 группы. В I группу вошли 104 пациента оперативную коррекцию, которым осуществили в полном объеме в течение первых 24 часов после поступления. Во II группу вошли 120 пациентов все повреждения, которых были устранены с использованием стратегии многоэтапной оперативной коррекции, то есть пациенты данной группы нуждались в одной и более дополнительных операций.

При поступлении в стационар все больные, несмотря на конкретный комплекс повреждений, достоверно не отличались по тяжести травм и изменениям физиологического состояния (p> 0,05). При этом состояние больных было расценено как тяжелое нестабильное (согласно шкал ISS, RTS, ВПХ-СП), с прогнозируемым максимальным уровнем летальности 33% (согласно шкал ВПХ и TRISS, PTS, APACHE II) для обеих групп и уровнем ожидаемых осложнений 34% (ВПХ-СП).

Установлено, что у пациентов I группы осложнения развивались достоверно реже, чем у пациентов II группы. Посттравматическую нефропатию диагностировали у 25 пострадавших (24%) I-й группы и у 46 пострадавших (38%) II-ой группы. Инфекционно-воспалительные осложнения выявлены в первой группе в 31% случаев, во II - 51% случаев. В группе I общее количество тромбогеморрагических осложнений составило 16%, в группе II - 29%.

У пациентов второй группы, перенесших ряд дополнительных оперативных вмешательств согласно тактики многоэтапной оперативной коррекции, уровень осложнений был выше более чем в 1,5 раза относительно первой группы (p<0,05). Таким образом, каждое последующее оперативное вмешательство разрушает общепринятое представление о классическом течение ТХ.

Ключевые слова: многоэтапная оперативная коррекция, осложнения, политравма.

UDC 616-089.168-031.81-06

State of the Problem Atypical Course of Traumatic Disease in Patients with Severe Condition at the Time of Admission

Matvieienko M., Belozorov I., Volkova Y.

Abstract. Direct traumatic injuries and operative stress associated with each surgery should be considered as aggression in the conditions of multiple trauma. Pronounced stress response due to major surgery can deplete the already weakened metabolic reserves of the body.

The purpose of the study was to evaluate operative stress as part of many stages of operational correction for the Damage Control on the background of pre-existing traumatic disease as a predictor of hospital complications in patients with polytrauma.

Material and methods. 224 patients with multiple traumas, ISS >15 points, class III-IV blood loss according to the classification of the American College of Surgeons, temperature core body 34-36 ^{o}C, age 18 to 60 years, absence of severe traumatic brain injury were studied. Patients were different in terms of time and volume of surgery and were divided into 2 groups according these criteria. The first group included 104 patients, who underwent surgery in full within the first 24 hours after admission. The second group included 120 patients. They needed one or more additional operations. All their injuries were repaired using multi-stage surgical correction.

Results and discussion. On admission to the hospital, all of patients, regardless of the specific set of injuries, did not differ significantly in the severity of injuries, physiological deteriorations (p >0,05). In this case, patients were considered severely unstable (according to the ISS, RTS, Military field surgery scales), with a predicted maximum mortality rate of 33% (according to the Military field surgery and TRISS, PTS, APACHE II scales) for both groups and level of expected complications 34% (Military field surgery). The level of complications was significantly higher in the second group than in the first group. Post-traumatic nephropathy was diagnosed in 25 patients (24%) of the first group and 46 patients (38%) of second group. Infectious complications were found in group I in 31% of cases, group II had 51% of cases. In the first group, the total number of thrombohemorrhagic complications was 16%, in the second group it was 29%.

Conclusion. In patients of the second group who underwent a number of additional surgical interventions according to the tactics of multi-stage surgical correction, the level of complications was more than 1.5 times higher than the first group (p<0,05). Therefore, every subsequent surgery destroys the conventional notion of a classic traumatic disease course.

Keywords: multi-stage surgical correction, complications, polytrauma.

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.

Стаття надійшла 28.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.208
УДК [616.12–0054:616.379–008.64]–085–035

Молотягін Д. Г.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Харківський національний медичний університет, Україна

dmitry.molotiagin@gmail.com

Головним напрямком медикаментозної терапії щодо запобігання коронарних ускладнень у хворих на ішемічну хворобу серця при супутньому цукровому діабеті є корекція факторів ризику – артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, гіперглікемії та інсулінорезистентності.

Мета дослідження **–** провести оцінку ефективності застосування різних схем лікування хворих на ішемічну хворобу серця та артеріальної гіпертензії на тлі цукрового діабету 2 типу шляхом визначення динаміки досліджуваних показників.

Проведено комплексне обстеження 110 хворих з ішемічною хворобою серця, які були розподілені на групи залежно від наявності цукрового діабету 2 типу. До першої групи увійшли 75 хворих на стабільну ішемічну хворобу серця з артеріальною гіпертензією та цукрового діабету 2 типу, до групи порівняння – 35 хворих на ішемічну хворобу серця та артеріальну гіпертензію без цукрового діабету. Усім хворим вимірювали показники кардіогемодинаміки, проводили загальноклінічні та інструментальні обстеження.

Проведення лікування в обох підгрупах призвело до зниження артеріального тиску, як систолічного, так і діастолічного; сприяло доброякісному ремоделюванню лівого шлуночка; призводило до поліпшення діастолічної функції, а також мало виразний лікувальний ефект відносно показників ліпідного профілю.

Порівняльний аналіз застосування різних терапевтичних схем виявляв вірогідне поліпшення діастолічної функції за рахунок збільшення співвідношення Е/А у 2 підгрупі після лікування порівняно з 1 підгрупою ($p<0,05$).

Застосування в схемі терапії ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу валсартану та телмісартану сприяє корекції клінічних показників, ліпідного обміну (рівень ліпопротеїдів високої щільності підвищився на 51,64% і 57,14%; рівні тригліцеридів зменшились на 25,97% і 28,73%, ліпопротеїдів низької щільності – на 21,36% і 22,66%, загального холестерину – на 21,0% і 20,62%, ліпопротеїдів дуже низької щільності – на 56,68% і 53,51% відповідно), пригнічення імунозапального процесу (знизився рівень пентраксину-3 на 32,15% і 33,0%), збільшилась здатність міокарду до скорочення на 12,93% і 15,89%, зменшились розміри лівого шлуночка та його порожнини ($p<0,05$). Порівняльний аналіз застосування різних схем лікування продемонстрував перевагу терапії з використанням валсартану лише щодо співвідношення Е/А. Вірогідних відмінностей щодо інших показників знайдено не було, що засвідчує однакову ефективність застосування запропонованих схем лікування у хворих на ішемічну хворобу серця та артеріальну гіпертензію на тлі цукрового діабету 2 типу.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, валсартан, телмісартан.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України «Ішемічна хвороба серця за умов поліморбідності: патогенетичні аспекти розвитку, перебігу, діагностики й удосконалення лікування», № держ. реєстрації 0118U000929.

Вступ. Головним напрямком медикаментозної терапії щодо запобігання коронарних ускладнень при цукровому діабеті (ЦД) є корекція факторів ризику – артеріальної гіпертензії (АГ), дисліпідемії, гіперглікемії та інсулінорезистентності. Згідно рекомендацій Американської діабетичної асоціації [1], оптимальний артеріальний тиск (АТ) у хворих на ЦД не має перевищувати 130/80 мм рт. ст. При цьому у хворих на ЦД з ураженням нирок, що виявляється появою протеїнурії або мікроальбумінурії, необхідно прагнути до підтримки більш низьких цифр АТ, що не перевищують 125/75 мм рт. ст. Медикаментозне лікування у хворих на ЦД 2-го типу має проводитися при показниках АТ 140/90 мм рт. ст. і вище. Препаратами першого ряду при лікуванні АГ у хворих на діабет є: інгібітори ангіотензинперетворюючого

ферменту (іАПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II), β-блокатори, діуретики і антагоністи кальцію. Ефективність цих препаратів у запобіганні серцево-судинних подій доведена у великих рандомізованих контрольованих дослідженнях, що включали великі групи хворих на діабет: UKPDS 38, HOT (the Hypertension Optimal Treatment trial), SHEP (the Systolic Hypertension in the Elderly Program), Syst-EUR (the Systolic Hypertension in Europe trial), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation, MICROHOPE), LIFE (the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension study), ALLHAT (the Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). Терапія всіх хворих на ЦД з АГ повинна обов'язково включати іАПФ або АРА II.

Препарати класу АРА II володіють унікальними метаболічними ефектами за впливом на вуглеводний і ліпідний обмін [2]. У великому метааналізі доведено, що блокатори ренін-ангіотензинової системи на відміну від інших антигіпертензивних класів знижують ризик розвитку цукрового діабету у хворих АГ, причому сартани перевершують іАПФ [3, 4]. У численних дослідженнях показано, що АРАII ефективно зменшують прогресування ураження нирок при цукровому діабеті та частоту нових випадків цукрового діабету [5]. Крім цього була виявлена можливість зниження інсулінорезистентності при застосуванні валсартану у пацієнтів з АГ [6].

Сучасні рекомендації вказують на однакову антигіпертензивну ефективність всіх препаратів першої лінії лікування АГ. Так, згідно даним метааналіза F. Messerli, який ґрунтувався на результатах спостережень за ступенем зниження середньодобового систолічного артеріального тиску (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ), суттєвої різниці між ефективністю іАПФ і АРАII виявлено не було [7]. Але вже наступного року у французькому дослідженні FLASH [8], в яке включалися пацієнти, що отримували монотерапію різними класами антигіпертензивних препаратів, частота досягнення цільового АТ за даними домашнього самомоніторування була найвищою на тлі прийому АРАII: 73% у групі сартанів та 47% у групі іАПФ.

У групі сартанів теж не все однозначно. У невеликому дослідженні при 12-тижневому застосуванні телмісартану (80 мг/добу) було відзначено менш виражене зниження АТ, ніж у пацієнтів, які отримували валсартан (160 мг/добу) [9], проте в значно більшому рандомізованому контрольованому дослідженні телмісартан (80 мг/добу) перевищував валсартан (160 мг/добу) по антигіпертензивній активності [10]. Особливості фармакокінетики телмісартана дозволяють йому в дозі 80 мг/добу більш ефективно знижувати як САТ, так і ДАТ в ранкові години в порівнянні з валсартаном (160 мг/добу) [11].

У зв'язку з суперечливими даними, нами визначено наступну мету дослідження.

Мета дослідження – провести оцінку ефективності застосування різних схем лікування шляхом визначення динаміки досліджуваних показників.

Матеріал та методи дослідження. З метою дослідження проведено комплексне обстеження 110 хворих з ІХС та АГ, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КНП «Міська клінічна лікарні №27» ХМР, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України. Хворі були розподілені на групи в залежності від наявності ЦД 2 типу: до першої групи (n=75) увійшли хворі на стабільні форми ІХС з АГ та ЦД 2 типу, групу порівняння склали 35 хворих на ІХС та АГ без діабету.

У дослідження не включали хворих з важкою супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок та осіб з онкологічними захворюваннями.

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. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Усім хворим проводили вимірювання показників кардіогемодинаміки – САТ, ДАТ, частоту серцевих скорочень (ЧСС) та пульс, загальноклінічні та інструментальні обстеження.

З метою контролю вуглеводного обміну визначали рівень глюкози глюкозооксидантним методом, визначення вмісту глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) в цільній крові проводили фотометричним методом реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням комерційної тест-системи фірми «Реагент» (Україна) відповідно з доданою інструкцією. Концентрацію інсуліну визначали імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи Insulin ELISA Kit виробництва фірми «DRG» (Німеччина). Використовували індекс інсулінорезистентності (ІР) HOMA (Homeostasis Model Assessment), який розраховували за формулою:

інсулін (мОд/мл) × глюкоза натще (ммоль/л)/22,5.

При індексі HOMA > 2,77 пацієнтів вважали інсулінорезистентними.

Біохімічне дослідження включає визначення рівня загального холестерину (ЗХС) і ліпопротеїдів

високої щільності (ЛПВЩ), пероксидазним методом з використанням набору реактивів «Cholesterol Liquicolor» фірми «Human» (Німеччина) в сироватці крові, стабілізованої гепарином. Рівень тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «Triglycerides GPO» фірми «Human» (Німеччина). Проводили розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА) за формулою Клімова А.М.: КА = (ЗХС - ЛПВЩ)/ЛПВЩ; рівень ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) = ТГ/2,2 × 0,45, (ммоль/л); рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) = ЗХС - (ЛПДНЩ + ЛПВЩ), (ммоль/л). Для характеристики ожиріння визначався індекс маси тіла (ІМТ) (індекс Кетле), який розраховували за формулою:

вага (кг)/зріст ($м^2$).

Концентрацію пентраксину-3 визначали імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи Human pentraxin 3 (PTX3) Elisa Kit виробництва фірми «SUNLONG BIOTECH» (Китай) відповідно з доданою інструкцією.

При проведенні ЕхоКГ визначали кінцевий систолічний об'єм (КСО), кінцевий діастолічний об'єм (КДО), кінцевий систолічний розмір (КСР), кінцевий діастолічний розмір (КДР), фракцію викиду (ФВ), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП), розмір лівого передсердя (ЛП), діаметр аорти та показники діастолічної функції (Е, А, Е/А).

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Статистично достовірними вважали відмінності при $p<0,05$.

Результати дослідження. У результаті рандомізації було сформовано дві підгрупи спостереження: 1 підгрупа – 37 пацієнтів з ІХС, АГ та ЦД 2 типу, які отримували валсартан у добовій дозі 160 мг, аторвастатин 20 мг ввечері, аспірин 75 мг ввечері; 2 підгрупа – 38 пацієнтів з ІХС, АГ та ЦД 2 типу, які отримували телмісартан у добовій дозі 40 мг, аторвастатин 20 мг ввечері, аспірин 75 мг ввечері.

Усі хворі отримували комбіновану медикаментозну терапію з приводу наявної у них патології. Пацієнти з діабетом додатково до стандартної терапії отримували також цукрознижувальні препарати. Лікування хворих проводили індивідуально відповідно до протоколів надання медичної допомоги МОЗ України (наказ №152 від 02.03.2016р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: стабільна ішемічна хвороба серця» та наказ №384 від 24.05.2012р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія»).

Зведені дані про ефективність проведеної рандомізації наведені в **таблиці 1**, з якої видно, що за середніми значеннями достовірних відмінностей між підгрупами не виявлено за всіма показниками ($p>0,05$), що засвідчує однорідність підгруп і дозволяє уникнути псевдопозитивних і псевдонегативних результатів.

Таблиця1 – Зіставлення показників, що вивчалися, у дослідних підгрупах до лікування (M±m)

Показники	I підгрупа	II підгрупа	p
САТ, мм рт. ст.	154,23±17,14	164,93±21,16	>0,05
ДАТ, мм рт. ст.	94,16±10,08	86,81±9,74	>0,05
ЧСС, уд./хв.	74,95±10,43	78,73±11,28	>0,05
Пульс, уд./хв.	75,06±11,23	79,37±10,24	>0,05
КДО, мл	120,71±6,87	128,25±7,19	>0,05
КСО, мл	57,16±7,12	53,41±6,94	>0,05
КДР, см	5,38±0,43	5,62±0,61	>0,05
КСР, см	4,28±0,57	4,51±0,48	>0,05
ФВ, %	51,43±7,09	50,16±8,04	>0,05
ТЗСЛШ, см	1,29±0,04	1,29±0,06	>0,05
ТМШП, см	1,23±0,03	1,25±0,05	>0,05
ЛП, см	3,94±0,30	4,40±0,36	>0,05
Аорта, см	2,98±0,28	3,51±0,33	>0,05
Е, мм/с	0,58±0,12	0,59±0,13	>0,05
А, мм/с	0,66±0,13	0,67±0,12	>0,05
Е/А, од.	0,88±0,09	0,88±0,05	>0,05
Інсулін, мкОД /мл	29,33±0,37	25,46±0,41	>0,05
Глюкоза крові натщесерце, ммоль/л	9,37±0,29	8,03±0,38	>0,05
HbA_{1c}, %	11,38±0,26	9,93±0,31	>0,05
HOMA, од	9,43±0,68	8,99±0,79	>0,05
ЗХС, ммоль/л	5,93±0,10	5,21±0,09	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,92±0,08	1,76±0,07	>0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,88±0,04	0,93±0,03	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,11±0,08	2,94±0,06	>0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,63±0,04	1,55±0,07	>0,05
КА	3,41±0,08	3,26±0,07	>0,05
ІМТ, $кг/м^2$	23,65±0,19	25,73±0,16	>0,05
PTX-3, нг/мл	6,03±0,48	5,89±0,51	>0,05

Проведення лікування в обох підгрупах призвело до зниження АТ, як САТ, так і ДАТ; сприяло доброякісному ремоделюванню ЛШ; призводило до поліпшення діастолічної функції, а також мало виразний лікувальний ефект відносно показників ліпідного профілю (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Динаміка досліджуваних показників під впливом терапії (M±m)

Показники	До лікування (n=75)	Після лікування (n=75)		p
		I підгрупа (n=37)	II підгрупа (n=38)	
САТ, мм рт. ст.	159,71± ±20,23	127,24± ±19,36	125,31± ±18,31	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ДАТ, мм рт. ст.	90,26± ±10,02	78,33± ±9,16	79,18± ±10,24	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ЧСС, уд./хв.	76,83± ±11,93	74,68± ±10,13	75,12± ±9,48	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Пульс, уд./хв.	76,65± ±13,60	73,96± ±9,71	74,32± ±10,63	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
КДО, мл	124,5± ±8,77	87,61± ±6,14	85,93± ±7,43	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
КСО, мл	55,24± ±6,75	41,16± ±5,29	40,98± ±4,97	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
КДР, см	5,44± ±0,58	4,32± ±0,36	4,18± ±0,29	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
КСР, см	4,35± ±0,51	3,19± ±0,21	3,21± ±0,16	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ФВ, %	49,71± ±6,23	56,14± ±5,12	57,61± ±6,18	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ТЗСЛШ, см	1,29± ±0,03	1,26± ±0,04	1,23± ±0,03	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ТМШП, см	1,24± ±0,03	1,19± ±0,02	1,18± ±0,04	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ЛП, см	4,2± ±0,40	2,81± ±0,26	3,01± ±0,31	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Аорта, см	3,21± ±0,28	3,06± ±0,17	3,09± ±0,21	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Е, мм/с	0,57± ±0,12	0,66± ±0,04	0,69± ±0,05	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
А, мм/с	0,65± ±0,10	0,54± ±0,07	0,51± ±0,08	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Е/А, од.	0,84± ±0,09	1,22± ±0,05	1,35± ±0,07	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Інсулін, мкОД /мл	27,16± ±0,48	25,93± ±0,39	26,17± ±0,41	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

Закінчення табл. 2

Показники	До лікування (n=75)	Після лікування (n=75)		p
		I підгрупа (n=37)	II підгрупа (n=38)	
Глюкоза крові натщесерце, ммоль/л	7,19± ±0,31	6,98± ±2,28	6,74± ±0,32	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
HbA_{1c}, %	10,42± ±0,28	9,83± ±0,26	10,13± ±0,25	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
HOMA, од	8,87± ±0,71	8,56± ±0,43	8,62± ±0,51	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ЗХС, ммоль/л	5,43± ±0,09	4,29± ±0,07	4,31± ±0,06	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ТГ, ммоль/л	1,81± ±0,07	1,34± ±0,06	1,29± ±0,07	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,91± ±0,02	1,38± ±0,03	1,43± ±0,04	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,09± ±0,07	2,43± ±0,06	2,39± ±0,05	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,57± ±0,03	0,68± ±0,04	0,73± ±0,05	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
КА	3,34± ±0,09	3,19± ±0,08	3,21± ±0,10	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ІМТ, кг/м^2	24,18± ±0,!4	21,64± ±0,15	22,73± ±0,17	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
РТХ-3, нг/мл	5,94± ±0,57	4,03± ±0,31	3,98± ±0,27	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Порівняльний аналіз застосування різних терапевтичних схем виявляв вірогідне поліпшення діастолічної функції за рахунок збільшення співвідношення Е/А у 2 підгрупі після лікування порівняно з 1 підгрупою ($p<0,05$). Так, на тлі лікування у першій підгрупі Е/А збільшився на 31,15%, а у 2 підгрупі – на 37,78% ($p<0,05$).

Вірогідних відмінностей щодо таких показників, як ЧСС, пульс, ТЗСЛШ, розмір аорти, рівні інсуліну, HbA_{1c}, глюкози крові, індексу ІР HOMA, КА та ІМТ, за умов застосування різних терапевтичних схем, знайдено не було ($p>0,05$).

У першій підгрупі вірогідно знизились рівні САТ на 20,33%, ДАТ – на 13,21%, КДО – на 29,63%, КСО – на 25,48%, КДР – на 20,58%, КСР – на 26,66%, ТМШП – на 4,03%, ЛП – на 33,09%, А – на 16,93%, ЗХС – на 21,0%, ТГ – на 25,97%, ХС ЛПНЩ – на

21,36%, ХС ЛПДНЩ – на 56,68%, рівень РТХ-3 – на 32,15% та підвищились ФВ – на 12,93%, Е – на 15,78%, ХС ЛПВЩ – на 51,64% (p<0,05) після запропонованої схеми лікування (**табл. 2**).

У другій підгрупі вірогідно знизились рівні САТ на 21,54%, ДАТ – на 12,28%, КДО – на 30,98%, КСО – на 25,81%, КДР – на 23,16%, КСР – на 26,20%, ТМШП – на 4,84%, ЛП – на 28,33%, А – на 21,54%, ЗХС – на 20,62%, ТГ – на 28,73%, ХС ЛПНЩ – на 22,66%, ХС ЛПДНЩ – на 53,51%, рівень РТХ-3 – на 33,0% та підвищились ФВ – на 15,89%, Е – на 21,0%, ХС ЛПВЩ – на 57,14% (p<0,05) після запропонованої схеми лікування (**табл. 2**).

Таким чином, обидві схеми лікування продемонстрували суттєвий вплив на досліджувані показники, що обумовило нормалізацію рівня АТ, ліпідного обміну у вигляді його потенціалу за рахунок зменшення проатерогенних та збільшення антиатерогенних фракцій; зменшенням порожнин і розмірів ЛШ на тлі покращення здатності до скорочення та зменшення проявів запалення у вигляді зниження рівнів РТХ-3.

Обговорення отриманих результатів. Отримані нами дані не суперечать результатам інших дослідників. У великому метааналізі 2009 року, що включив 31 рандомізоване клінічне дослідження (РКД) і 13110 пацієнтів з АГ 1-2-го ступеня, порівнювали гіпотензивний ефект 5 сартанів в порівнянних дозах (мінімальній, середній і максимальній), а ефект [12]. За результатами метааналізу валсартан в дозі 160 мг та телмісартан в дозі 40 мг виявилися ефективнішими за лозартан в дозі 100 мг, ірбесартан в дозі 150 мг та кандесартан в дозі 16 мг. Середнє зниження САТ для валсартану і телмісартану в дозах 160 і 40 мг/добу відповідно склало -15,32 мм рт. ст. Середнє зниження ДАТ – -11,33 мм рт. ст. відповідно.

У 2011 році були представлені матеріали великого метааналізу по встановленню гіпотензивної ефективності валсартану з урахуванням серцево-судинного ризику [13]. Було проаналізовано дані 19533 пацієнтів з АГ в реальній клінічній практиці, які брали участь в 7 РКД. Валсартан застосовувався як в дозах 80–160 мг/добу впродовж 3 місяців. Було показано, що використання валсартана у пацієнтів з АГ призводило до зниження САД в середньому з 155,9±15,4 до 137,5±11,8 мм рт. ст. (∆САД -18,4 мм рт. ст.), а ДАД з 91,5±9,6 до 82,0±7,5 мм рт. ст. (∆ДАД -9,5 мм рт. ст.), причому зниження артеріального тиску спостерігалося починаючи з мінімальних доз валсартану 80 мг/добу (∆САД/∆ДАД -10,3/5,7 мм рт. ст.).

За даними двох метааналізів Abuissa H. (2005) і Gillespie E.L. (2005), ризик розвитку нових випадків ЦД при застосуванні сартанів достовірно менший в порівняно з іншими класами антигіпертензивних препаратів (ВР = 0,77 і ВР = 0,76 відповідно) [14, 15].

У двох великих клінічних дослідженнях (VALUE, NAVIGATOR) було встановлено, що застосування валсартану знижує частоту нових випадків ЦД в групі пацієнтів з АГ (13,1 проти 16,4% в контролі, ВР = 0,77) і пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози (33,1 проти 36,8% в контролі, ВР = 0,86).

Висновки

1. Застосування в схемі терапії ІХС та АГ у хворих на ЦД 2 типу валсартану та телмісартану сприяє корекції клінічних показників, ліпідного обміну (рівень ліпопротеїдів високої щільності підвищився на 51,64% і 57,14%; рівні тригліцеридів зменшились на 25,97% і 28,73%, ліпопротеїдів низької щільності – на 21,36% і 22,66% , загального холестерину – на 21,0% і 20,62%, ліпопротеїдів дуже низької щільності – на 56,68% і 53,51% відповідно), пригнічення імунозапального процесу (знизився рівень пентраксину-3 на 32,15% і 33,0%), збільшилась здатність міокарду до скорочення на 12,93% і 15,89%, зменшились розміри лівого шлуночка та його порожнини (p<0,05).
2. Порівняльний аналіз застосування різних схем лікування продемонстрував перевагу терапії з використанням валсартану лише щодо співвідношення Е/А. Вірогідних відмінностей щодо інших показників знайдено не було, що засвідчує однакову ефективність застосування запропонованих схем лікування у хворих на ІХС та АГ на тлі ЦД 2 типу.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи отримані дані, в подальшому планується провести порівняльну характеристику застосування різних гіполіпідемічних засобів у хворих на ІХС та АГ на тлі ЦД 2 типу.

References

1. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 2019. *Diabetes Care*. 2019; 29 (1): 1-85.
2. Leonova MV. Klynycheskaya farmakologyya antagonystov retseptorov AT II: osobennosty valsartana [Clinical pharmacology of AT II receptor antagonists: features of valsartan]. *Medytsynskyy sovet*. 2014; 17: 66-72. [Russian]
3. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet.* 2007; 369(9557): 201-7.
4. Radchenko AD. Nuzhny ly spory na temu: luchshe sartany yly yngybytory APF? (Chast 1) [Do you need a debate on the topic: better sartans or ACE inhibitors? (Part 1)]. *Arteryalnaya gypertenzyya*. 2014; 2(34): 97-111. [Russian]
5. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M-J, et al. Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: full text‡: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the

European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007 Jun; 9(Suppl_C): C3–C74. doi: 10.1093/eurheartj/ehl261

6. Satirapoj B, Leelasiri K, Supasyndh O, Choovichian P. Short-term administration of an angiotensin II receptor blocker in patients with long-term hemodialysis patients improves insulin resistance. *J Med Assoc Thai*. 2014; 97(6): 574-81.
7. Messerli F. Antihypertensive Efficacy of Hydrochlorothiazide as Evaluated by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. A meta-analysis of randomized trial. *Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 590-600.
8. Hannon O, Laroche P, Vidal JS, Pannier B, Postel-Vinay N, Vaisse B, et al. Assessment of antihypertensive monotherapies effectiveness by home blood pressure self-measurement in hypertensive patients. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2012; 61(3): 218-23. [French]
9. Calvo C, Hermida RC, Ayala DE, Ruilope LM. Effects of telmisartan 80 mg and valsartan 160 mg on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2004; 22(4): 837-46.
10. Littlejohn T, Mroczek W, Marbury T, VanderMaelen CP, Dubiel RF. A prospective, randomized, open-label trial comparing telmisartan 80 mg with valsartan 80 mg in patients with mild to moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Can J Cardiol*. 2000; 16: 1123–32.
11. White WB, Lacourciere Y, Davidai G. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. *Am J Hypertens*. 2004; 17: 347–53.
12. Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int J Clin Pract*. 2009; 63(5): 766–75.
13. Abraham I, MacDonald K, Hermans C, Aerts A, Lee C, Brié H, et al. Real-world effectiveness of valsartan on hypertension and total cardiovascular risk: review and implications of a translational research program. *Vasc Health Risk Manag*. 2011; 7: 209–35.
14. Gillespie EL, White CM, Kardas M, Lindberg M, Coleman CI. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(9): 2261–6.
15. González-Ortiz M, Mora-Martínez JM, Martínez-Abundis E, Balcázar-Muñoz BR. Effect of valsartan on renal handling of uric acid in healthy subjects*. J Nephrol*. 2000; 13(2): 126–8.

УДК [616.12–0054:616.379–008.64]–085–035

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Молотягин Д. Г.

Резюме. Главным направлением медикаментозной терапии по предотвращению коронарных осложнений у больных с ишемической болезнью сердца при сопутствующем сахарном диабете является коррекция факторов риска – артериальной гипертензии, дислипидемии, гипергликемии и инсулинорезистентности. Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) являются препаратами первого ряда при лечении артериальной гипертензии у больных СД и обладают уникальными метаболическими эффектами по влиянию на углеводный и липидный обмен.

Цель исследования – провести оценку эффективности применения различных схем лечения больных с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа путём определения динамики исследуемых показателей.

Проведено комплексное обследование 110 больных с ишемической болезнью сердца, которые были разделены на группы в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа. В первую группу вошли 75 больных стабильной ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, в группу сравнения – 35 больных с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией без сахарного диабета. Всем больным измеряли показатели кардиогемодинамики, проводили общеклинические и инструментальные обследования.

Проведение лечения в обеих подгруппах привело к снижению артериального давления, как систолического, так и диастолического; способствовало доброкачественному ремоделированию левого желудочка; приводило к улучшению диастолической функции, а также имело выразительный лечебный эффект в отношении показателей липидного профиля.

Сравнительный анализ применения различных терапевтических схем проявлял вероятно улучшение диастолической функции за счет увеличения соотношения E/A во 2й подгруппе после лечения по сравнению с 1й подгруппой ($p < 0,05$).

Применение в схеме терапии ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа валсартана и телмисартана способствует коррекции клинических показателей, липидного обмена (уровень липопротеидов высокой плотности повысился на 51,64% и 57,14%,

уровень триглицеридов снизился на 25,97% и 28,73 %, липопротеидов низкой плотности – на 21,36% и 22,66%, общего холестерина – на 21,0% и 20,62%, липопротеидов очень низкой плотности – на 56,68% и 53,51% соответственно), угнетение иммунно-воспалительного процесса (снижение уровня пентраксина-3 на 32,15% и 33,0%), увеличилась способность миокарда к сокращению на 12,93% и 15,89%, уменьшились размеры левого желудочка и его полости (p <0,05). Сравнительный анализ применения различных схем лечения продемонстрировал преимущество терапии с использованием валсартана только о соотношении E/A. Достоверных различий по другим показателям найдено не было, что свидетельствует о равной эффективности применения предложенных схем лечения у больных с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, валсартан, телмисартан.

UDC [616.12–0054:616.379–008.64]–085–035

Efficiency of Application of Various Treatment Schemes in Patients with Coronary Artery Disease and Hypertension with Type 2 Diabetes Mellitus

Molotiagin D.

Abstract. The main direction of drug therapy to prevent coronary complications in patients with coronary artery disease with concomitant type 2 diabetes mellitus is the correction of risk factors – hypertension, dyslipidemia, hyperglycemia, and insulin resistance. Angiotensin II receptor antagonists (ARA II) are first-line drugs in the treatment of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus and have unique metabolic effects on the effects on carbohydrate and lipid metabolism.

The purpose of the study was to evaluate the efficiency of the different types of treatment for patients with coronary artery disease, hypertension and type 2 diabetes mellitus by determining the dynamics of the studied parameters.

Material and methods. A comprehensive examination of 110 patients with coronary artery disease was carried out. Patients were divided into groups depending on the presence of type 2 DM. The first group included 75 patients with stable coronary artery disease, hypertension and type 2 diabetes mellitus, the comparison group consisted of 35 patients with coronary artery disease and hypertension without type 2 diabetes mellitus. The parameters of cardiohaemodynamics were measured for all patients, general clinical and instrumental examinations were performed.

Results and discussion. The treatment in both subgroups led to a decrease in blood pressure, both systolic and diastolic; contributed to benign left ventricle remodeling; also it led to improvement in diastolic function and had an expressive therapeutic effect in relation to lipid profile indicators.

A comparative analysis of various therapeutic regimens using probably showed an improvement in diastolic function due to an increase in the E/A ratio in the 2nd subgroup after treatment compared with the 1st subgroup (p<0.05).

Conclusion. The use of valsartan and telmisartan in the treatment of coronary artery disease and hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus contributed to the correction of clinical features, lipid metabolism indexes (high-density lipoprotein levels increased by 51.64% and 57.14%; triglyceride levels decreased by 25.97% and 28.73%, low density lipoproteins – by 21.36% and 22.66%, total cholesterol – by 21.0% and 20.62%, very low density lipoproteins – by 56.68% and 53.51% respectively), suppression of the immunoinflammatory process (decreased pentraxin-3 by 32.15% and 33.0%), increased myocardial capacity to reduce by 12.93% and 15.89%, decreased measures of the left ventricle and its cavity (p <0.05).

A comparative analysis of using various treatment regimens demonstrated the advantage of therapy with valsartan only on the ratio of E/A. No significant differences were found in other indicators, which indicates the equal efficiency of the proposed treatment regimens in patients with coronary artery disease and hypertension with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: coronary artery disease, hypertension, type 2 diabetes mellitus, valsartan, telmisartan.

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.

Стаття надійшла 21.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.215
УДК 616.24-007.271-036.1:616.131-008.331.1-02:611.018.74:616.1-008-076

Ніколаєва К. Л.

МАРКЕРИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ЛЕГЕНЕВОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»

ekaterina-mileyko@ukr.net

Хронічне обструктивне захворювання легенів значно впливає на якість життя, істотно обмежуючи фізичні можливості страждаючих ним людей. Поширеність хронічного обструктивного захворювання легень у всьому світі становить близько 7,6%, і є однією з головних причин захворюваності та смертності в сучасному суспільстві. Актуальною медико-соціальною проблемою сучасності є розвиток легеневої гіпертензії у пацієнтів які мають хронічне обструктивне захворювання легень.

За сучасними уявленнями ендотеліальна дисфункція легеневих судин є важливою ланкою патогенезу легеневої гіпертензії, що призводить до збільшення продукції активних судинних медіаторів, таких як ендотелін-1. Підвищена продукція ендотеліну-1 з одного боку та зниження рівня оксиду азоту з іншого приводить до порушення вазоактивної властивості легеневих судин та їх вазоконстрикції.

Мета дослідження – визначити рівні маркерів ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легенів.

Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження 170 хворих у віці від 40 до 65 років з хронічним обструктивним захворюванням легень, з яких 123 мали легеневу гіпертензію та 47 осіб були без неї.

Медіана рівня ендотеліну-1 у хворих з легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легень склала 3,17 [2,19; 4,14] фмоль/мл і була достовірно вищою як проти 1,78 [1,25; 2,18] фмоль/мл у групі хворих на хронічне обструктивне захворювання легень без легеневої гіпертензії (p <0,05), так і високодостовірно перевищувала в 10,2 разів рівень 0,31 [0,19; 0,36] фмоль/мл в групі здорових осіб (p <0,05). Сума метаболітів оксидів азоту (NO_2+ NO_3) була достовірно нижча на 15,8% у хворих легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легень – 19,00 [17,00; 21,00] мкмоль/л проти 22,00 [21,00; 23,00] мкмоль/л в групі хворих хронічним обструктивним захворюванням легень без легеневої гіпертензії, (p <0,05) і високодостовірно нижче на 37% у порівнянні з групою здорових, де рівень цього показника склав 26,00 [25,00; 28,00] мкмоль/л, (p <0,05). Рівень ендотеліну-1 був достовірно вище у підгрупі III стадії хронічного обструктивного захворювання легень - 3,57 [2,56; 4,39] фмоль/мл проти 2,08 [1,50; 2,83] фмоль/мл у підгрупі II стадії, (p <0,05). Кореляційний аналіз виявив достовірні взаємозв'язки між наступними показниками: тривалістю хронічного обструктивного захворювання легень і NO_3 (R = -0,29, p = 0,001); тривалістю хронічного обструктивного захворювання легень і NO_2+ NO_3 (R = -0,26, p = 0,003); систолічного тиску легеневої артерії і ендотелін-1 (R = +0,70, p = 0,001); систолічного тиску легеневої артерії і NO_2 (R = -0,59, p = 0,001); систолічного тиску легеневої артерії і NO_2+ NO_3 (R = -0,50, p = 0,001).

Ключові слова: маркери ендотеліальної дисфункції, легенева гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легенів, середній тиск в легеневій артерії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» «Обґрунтування впливу прозапальних факторів, оксидативного стресу та ендотеліальної функції на прогресування легеневої гіпертензії в фазі загострення хронічного обструктивного захворювання легенів та підходи до медикаментозної корекції», № держ. реєстрації 0115U001798. У рамках зазначеної теми автором проведено визначення маркерів ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легенів.

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ) значно впливає на якість життя, істотно обмежуючи фізичні можливості страждаючих ним людей. Поширеність ХОЗЛ у всьому світі

становить близько 7,6%, і є однією з головних причин захворюваності та смертності в сучасному суспільстві. Рівень смертності істотно збільшується з віком після 45 років, за даними ВООЗ це четверта причина смерті у світі, при цьому 5,6% всіх смертей обумовлене саме ХОЗЛ. На думку експертів GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), смертність від ХОЗЛ до 2030 переміститься на третє місце серед усіх причин смерті [1, 2].

Актуальною медико-соціальною проблемою сучасності є розвиток легеневої гіпертензії (ЛГ) у пацієнтів які мають ХОЗЛ. В Україні даних про поширеність і смертність від ЛГ та її різних форм немає, що пов'язано з відсутністю єдиного методично-консультативного центру та реєстру цих пацієнтів [3, 4].

У ряді досліджень, як клінічних, так і на тваринних моделях легеневої гіпертензії передбачається важлива роль ендотеліальної системи в патогенезі легеневої гіпертензії. Було визначено, що ендотелін-1 (Ен-1) сприяє розвитку дисфункції ендотелію і асоціюється з ЛГ [5].

За сучасними уявленнями саме ендотеліальна дисфункція легеневих судин є важливою ланкою патогенезу ЛГ, що призводить до збільшення продукції активних судинних медіаторів, таких як ендотелін-1, який має судинозвужувальний ефект. Вона може розвиватися, як за спадковими механізми, так і під впливом чинників зовнішнього середовища, що можуть змінювати баланс судинозвужувальних та вазодилатуючих медіаторів. Підвищена продукція Ен-1 з одного боку та зниження рівня оксиду азоту (NO) з іншого приводить до порушення вазоактивної властивості легеневих судин та їх вазоконстрикції [6].

Основою сучасного уявлення про патогенез ЛГ є теорія про вирішальне значення дисфункції ендотелію з дисбалансом вазоконстрикторних і вазодилатуючих факторів, що призводить до порушень легеневої мікроциркуляції. Визначення біомаркерів ендотеліальної дисфункції може бути корисним напрямком виявлення пацієнтів, що мають ЛГ навіть при помірних порушеннях вентиляції легенів, що визначило мету даного дослідження.

Мета дослідження – визначити рівні маркерів ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легенів.

Матеріал та методи дослідження. Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження 170 хворих у віці від 40 до 65 років з ХОЗЛ, з яких 123 мали ЛГ та 47 осіб були без ЛГ. У період 2015-2018 років проводили обстеження пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у пульмонологічному відділенні Комунальної установи «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради. Практичну здорову 31 особу обстежили в амбулаторних умовах.

Після підписання «Добровільної інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні» досліджуваним були проведені загальноклінічні, інструментальні та лабораторні обстеження з метою верифікації діагнозу та визначення супутньої патології. Методи дослідження були обрані згідно наказів МОЗ України № 555 від 27.06.13 року та № 614 від 21.06.2016 року з урахуванням рекомендацій GOLD (2016).

Критеріями включення у дослідження були: пацієнти чоловічої і жіночої статі від 40 до 65 років; відома тривалість ХОЗЛ більше 1 року; інформована згода пацієнта для участі у дослідженні.

Критеріями виключення із дослідження були: клінічно значуща коморбідна патологія; наявність декомпенсованого цукрового діабету; наявність інфаркту міокарда в анамнезі; хронічна серцева недостатність IIБ III стадії; онкологічні захворювання; наявність протипоказань щодо призначення препаратів та їх компонентів; наркоманія, алкогольна залежність, наявність психічних розладів; відмова хворого від участі в дослідженні.

Усім хворим виконували загальноклінічні, інструментальні та лабораторні обстеження за алгоритмом даного дослідження. Діагноз ХОЗЛ верифікували згідно з наказом № 555 МОЗ України від 27.07.2013 р., з урахуванням рекомендацій GOLD (Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, updated 2016). Легеневу гіпертензію визначали за підставі наказу № 614 МОЗ України від 21.06.2016 р. На групи пацієнтів розподіляли після встановлення відповідності їх щодо критеріїв включення / виключення дослідження залежно від наявності легеневої гіпертензії:

- у першу групу увійшли 123 хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ (медіана віку склала 59,0 [51,0 ; 65,0] років);
- другу - 47 пацієнтів з ХОЗЛ без ЛГ (медіана віку склала 58,0 [50,0 ; 65,0] років);
- третю групу склала 31 практично здорова особа (медіана віку склала 56,0 [54,0 ; 58,0] років).

Характеристика хворих залучених у дослідження. У групі хворих на ЛГ на фоні ХОЗЛ 24 (19,%) хворих мали II стадію захворювання і 99 (80,5%) - III стадію, у групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ було 11 (23,4%) осіб мали II стадію і 36 (76,6%) - III стадію. Групи хворих були зіставні за стадією ХОЗЛ ($p > 0,05$).

У групі ЛГ на фоні ХОЗЛ медіана середнього тиску в легеневій артерії склала (СТЛА) 31,00 [29,00 ;42,00] мм рт. ст. З I ступенем ЛГ було

84 (68,3%) пацієнта і 39 (31,7%) хворих мали II ступінь ЛГ.

Визначення ендотеліну-1. Кількісний вміст ендотеліну-1 визначали імуноферментним методом із використанням набору реактивів «Endothelin-1 ELISA kit» (Biomedica, Австрія) згідно з доданою інструкцією. Оцінку оптичної щільності проводили спектрофотометричним методом при довженні хвилі l = 540 нм. Величину екстенції визначається за допомогою планшетного напівавтоматичного аналізатора «SUNRISE TS» (Австрія). Вміст ендотелін-1 у плазмі крові виражали у фмоль/мл.

Визначення кінцевих стабільних метаболітів оксиду азоту. Проводили за методом, що базується на відновленні нітратів до нітритів з визначенням останніх за реакцією з реактивом Гриса. Вимірювали оптичну щільність на спектрофотометрі СФ-46 (ФЕК) при довжині хвилі l = 540 нм. Розрахунок кількості нітритів здійснювали за калібрувальним графіком, що будували за нітритом азоту. При дослідженні отримували три результати: вміст нітрит-іонів (NO_2) (мкмоль/л), вміст нітрат-іонів (NO_3) (мкмоль/л) та загальний вміст нітрит та нітрат-іонів (NO_2+ NO_3) (мкмоль/л).

Статистична обробка отриманих результатів. Проводили визначення розподілу даних використанням критерію Шапіро-Уїлка, далі використовували метод описової статистики з розрахунком медіани та міжквартильного розмаху Me [25 ; 75], вказували обсяг аналізованої групи (n). Порівняння двох груп з параметричним розподілом проводили за допомогою критерія Стьюдента (t-тест): непарний – для порівняння незалежних вибірок і парний – при вивченні динаміки показників у середині груп. При розподілі, відмінному від нормального, аналізували за допомогою непараметричних тестів: при порівнянні двох незалежних вибірок – метод Манна-Уітні (U-тест), а при оцінці динамічних змін усередині груп – метод Вілкоксона (W-тест). За рівень статистичної значущості (p) приймали рекомендований для медико-біологічних досліджень нижче 0,05.

Визначення взаємозв'язків між кількісними показниками проводили за допомогою кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта кореляції, сили і спрямованість зв'язків. При параметричному розподілі даних застосовували метод Пірсона (r), а при розподілі, відмінному від нормального - непараметричний метод Спірмена (R).

Результати дослідження та їх обговорення. Оцінювали рівні маркери ендотеліальної функції в обстежених осіб. Результати представлені в **таблиці 1**.

Таблиця 1 – Маркери ендотеліальної функції в обстежених осіб (Me [25; 75], n = 201)

Показник, одиниця вимірювання	ЛГ на фоні ХОЗЛ (n = 123)	ХОЗЛ без ЛГ (n = 47)	Здорові особи (n = 31)
	1	2	3
Ен-1, фмоль/мл	3,17 [2,19 ; 4,14]	1,78 [1,25 ; 2,18]	0,31 [0,19 ; 0,36]
p-рівень	p_{1-2} <0,001	p_{2-3} <0,001	p_{1-3} <0,001
NO_2, мкмоль/л	7,00 [5,00 ; 8,00]	8,00 [8,00 ; 9,00]	10,00 [9,00 ; 11,00]
p-рівень	p_{1-2} = <0,001	p_{2-3} <0,001	p_{1-3} = <0,001
NO_3, мкмоль/л	12,00 [11,00 ; 14,00]	14,00 [12,00 ; 14,00]	16,00 [14,00 ; 17,00]
p-рівень	p_{1-2} = 0,007	p_{2-3} <0,001	p_{1-3} <0,001
NO_2+ NO_3, мкмоль/л	19,00 [17,00 ; 21,00]	22,00 [21,00 ; 23,00]	26,00 [25,00 ; 28,00]
p-рівень	p_{1-2} <0,001	p_{2-3} <0,001	p_{1-3} = <0,001

Медіана рівня Ендотеліну-1 у хворих ЛГ на фоні ХОЗЛ склала 3,17 [2,19; 4,14] фмоль/мл і була достовірно вищою як проти 1,78 [1,25; 2,18] фмоль/мл у групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ (p <0,05), так і високодостовірно перевищувала в 10,2 раза рівень 0,31 [0,19; 0,36] фмоль/мл в групі здорових осіб (p <0,05). Рівень 1,78 [1,25; 2,18] фмоль/мл в групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ був у 5,7 раза вище, ніж в групі здорових осіб (p <0,05).

Показник рівня NO_2 у групі хворих ЛГ на фоні ХОЗЛ склав 7,00 [5,00; 8,00] мкмоль/л і був достовірно нижчий як проти 8,00 [8,00; 9,00] мкмоль/л в групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ (p <0,05), так і у порівнянні зі здоровими особами, де рівень NO_2 склав 10,00 [9,00; 11,00] мкмоль/л, (p <0,05). Достовірно рівень NO_2 був на 14,3% нижче у групі ЛГ на фоні ХОЗЛ проти значення 8,00 [8,00 ; 9,00] мкмоль/л групи ХОЗЛ без ЛГ.

Такий показник як NO_3 в групах хворих ХОЗЛ з ЛГ, і без неї склав 12,00 [11,00; 14,00] мкмоль/л і 14,00 [12,00 ; 14,00] мкмоль/л відповідно та був достовірно нижче проти рівня 16,00 [14,00; 17,00] мкмоль/л здорових осіб, (p <0,05). Достовірна різниця рівня NO_3 у хворих ЛГ на фоні ХОЗЛ була нижче на 16,7% у порівнянні зі значенням у хворих на ХОЗЛ без ЛГ (p <0,05).

Сума метаболітів оксиду азоту (NO_2+ NO_3) була достовірно нижча на 15,8% у хворих ЛГ на фоні ХОЗЛ – 19,00 [17,00; 21,00] мкмоль/л проти 22,00 [21,00; 23,00] мкмоль/л в групі хворих ХОЗЛ без ЛГ, (p <0,05). Високодостовірно нижче на 37% рівень цього показника був у підгрупі ЛГ на фоні ХОЗЛ у порівнянні з групою здорових, де рівень був 26,00 [25,00; 28,00] мкмоль/л, (p <0,05). В групі хворих ХОЗЛ без ЛГ NO_2+ NO_3 склав 22,00 [21,00; 23,00] мкмоль/л і достовірно був нижче на 18,2% проти групи здорових осіб, (p <0,05).

У групі ЛГ на фоні ХОЗЛ визначали маркери ендотеліальної функції у залежності від тривалості і стадії ХОЗЛ та ступеня ЛГ. Отримані результати подані у **таблиці 2**.

Не було виявлено достовірної різниці в рівнях ендотеліну-1 між підгрупами хворих тривалістю ХОЗЛ ≤12 років та підгрупою >12 років, (p >0,05). Проведена статистична обробка не виявила достовірних відмінностей між рівнями NO_2 в залежності від тривалості ХОЗЛ (p >0,05). Відзначалося достовірне зниження NO_3 у підгрупі пацієнтів тривалістю ХОЗЛ >12 років у порівнянні з підгрупою ≤12 років 12,00 [10,00; 13,00] мкмоль/л проти 13,00 [12,00; 14,00] мкмоль/л відповідно, (p <0,05). Сума показників NO_2+ NO_3 була достовірно менше у підгрупі тривалості ХОЗЛ >12 років 18,00 [16,00; 20,00] мкмоль/л проти рівня 20,00 [18,00; 21,00] мкмоль/л підгрупи ≤12 років, (p <0,05).

Рівень ендотеліну-1 був достовірно більше при III стадії ХОЗЛ 3,57 [2,56; 4,39] фмоль/мл проти значення 2,08 [1,50; 2,83] фмоль/мл у хворих II стадії, (p <0,05). Значення показника NO_2 було достовірно нижче у пацієнтів з III стадією ХОЗЛ на 33,3% у порівнянні з рівнем 8,00 [7,00; 9,00] мкмоль/л у підгрупі II стадії ХОЗЛ, (p <0,05). Рівень NO_3 достовірно був більше у хворих II стадії ХОЗЛ на 8,3% у порівняні з підгрупою III стадії ХОЗЛ і склав - 13,00 [12,00; 14,00] мкмоль/л проти 12,00 [10,00 ; 14,00] мкмоль/л відповідно, (p <0,05). Сума метаболітів NO_2+ NO_3 була достовірно менша у підгрупі II стадії ХОЗЛ 19,00 [16,00; 20,00] мкмоль/л проти 21,00 [20,00; 22,00] мкмоль/л підгрупи II стадії, (p <0,05).

Достовірно значення Ен-1 3,95 [3,38; 5,61] фмоль/мл у хворих з 2 ступенем ЛГ було більше ніж 2,57 [1,7 ; 3,62] фмоль/мл у підгрупі хворих хто мав 1 ступінь(p <0,05). У підгрупі хворих 1 ступеня легеневої гіпертензії рівень NO_2 склав - 7,00 [6,00 ; 9,00] мкмоль/л і достовірно був більше на 40% проти рівня 5,00 [3,00 ; 7,00] мкмоль/л у підгрупі хворих 2 ступеня ЛГ (p <0,05). Рівень показника NO_3 був порівняним між підгрупами в залежності від ступеня ЛГ (p >0,05). У підгрупі 1 ступеня легеневої гіпертензії значення NO_2+ NO_3 склало 20,00 [17,00; 21,00] мкмоль/л і було достовірно вище проти 18,00 [14,00; 20,00] мкмоль/л у підгрупі 2 ступеня ЛГ, (p <0,05).

Далі проводи кореляційний аналіз. Були визначені достовірні взаємозв'язки між наступними показниками: тривалістю ХОЗЛ і NO_3 (R = - 0,29, p = 0,001); тривалістю ХОЗЛ і NO_2+ NO_3 (R = -0,26, p = 0,003); СТЛА і Ен-1 (R = +0,70, p = 0,001); СТЛА і NO_2 (R = -0,59, p = 0,001); СТЛА і NO_2+ NO_3 (R = -0,50, p = 0,001).

Стан ендотеліальної функції у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні ХОЗЛ залишається не достатньою вивченою темою, яка представлена у невеликій кількості робіт. Отримані нами результати цілком вкладаються в теорію, що наявність етіологічних факторів розвитку ХОЗЛ сприяє змінам у ендотелії легеневих судин. Ці порушення можуть виникати в результаті різних механізмів, включаючи втрату легеневої судинної ємності внаслідок руйнування паренхіми, гіпоксичну вазоконстрикцію легеневих артерій та інші [7].

Іншим ключовим механізмом у патогенезі ЛГ є порушення синтезу або біодоступності оксиду азоту. Роль NO у регуляції судинного тонусу, він володіє вазодилатуючим і антипроліферативним ефектами. Збільшення концентрації ендотеліну призводить до зниження рівня оксиду азоту, що викликає стійке звуження легеневих судин [8].

У хворих ХОЗЛ при розвитку ЛГ відмічалось порушення вироблення NO, що веде до хронічної вазоконстрикції. Стійка вазоконстрикція, порушення

Таблиця 2 – Маркери ендотеліальної функції у залежності від тривалості і стадії ХОЗЛ та ступеня ЛГ (Me [25 ; 75], n = 123)

Показник, одиниця вимірювання	Тривалість ХОЗЛ		Стадії ХОЗЛ		Ступінь ЛГ	
	≤12, років (n = 65)	>12, років (n = 58)	II стадія (n = 24)	III стадія (n = 99)	1 ступінь (n = 84)	2 ступінь (n = 39)
Ен-1, фмоль/мл	3,14 [1,97 ; 4,08]	3,43 [2,50 ; 4,16]	2,08 [1,50 ; 2,83]	3,57 [2,56 ; 4,39]	2,57 [1,78 ; 3,62]	3,95 [3,38 ; 5,61]
p-рівень	p = 0,49		p <0,001		p <0,001	
NO_2, мкмоль/л	7,00 [6,00 ; 8,00]	7,00 [5,00 ; 8,00]	8,00 [7,00 ; 9,00]	6,00 [5,00 ; 8,00]	7,00 [6,00 ; 9,00]	5,00 [3,00 ; 7,00]
p-рівень	p = 0,20		p <0,001		p <0,001	
NO_3, мкмоль/л	13,00 [12,00 ; 14,00]	12,00 [10,00 ; 13,00]	13,00 [12,00 ; 14,00]	12,00 [10,00 ; 14,00]	12,00 [11,00 ; 14,00]	12,00 [10,00 ; 14,00]
p-рівень	p = 0,003		p = 0,01		p = 0,80	
NO_2+ NO_3, мкмоль/л	20,00 [18,00 ; 21,00]	18,00 [16,00 ; 20,00]	21,00 [20,00 ; 22,00]	19,00 [16,00 ; 20,00]	20,00 [17,00 ; 21,00]	18,00 [14,00 ; 20,00]
p-рівень	p = 0,003		p <0,001		p <0,001	

балансу між вазодилатуючими і вазоконстрикторними речовинами, звуження просвітів, веде до потовщення легеневих артерій, що в свою чергу веде до стійкого підвищення тиску в легеневій артерії [9].

Підвищений тиск у легеневій артерії викликаний стійкою вазоконстрикцією. Цей судинозвужувальний ефект посилюється за рахунок зниження судинорозширювальної здатності дистального відділу легеневої артерії [10].

Таким чином, зазначені зміни формуються внаслідок дисбалансу між вазоактивними медіаторами з вазодилатуючим і вазоконстрикторним ефектами, що, обумовлює дисфункцією ендотелію легеневої артерії. Ураження ендотелію можна розглядати як інтегративний концентратор, що запускає множинні патофізіологічні шляхи легеневої гіпертензії [11].

Як і при інших типах легеневих гіпертензій, ендотеліальна дисфункція легеневих артерій відіграє вирішальну роль в патогенезі ЛГ при ХОЗЛ. Це було показано, як у пацієнтів з термінальною стадією ХОЗЛ, так і у пацієнтів з легкою формою захворювання [12].

Порушення функції ендотелію пов'язане зі зміною збалансованого вивільненням вазоактивних речовин ендотеліального походження. Експресія ендотеліальної синтази оксиду азоту і простациклінсинтази значно знижується в легеневих артеріях у хворих ХОЗЛ. Крім того, експресія судинного ендотеліального фактора росту підвищується в легеневих артеріях хворих на ХОЗЛ [13].

Гіпоксія традиційно вважається основним патогенетичним механізмом ЛГ при ХОЗЛ. Проте її роль у даний час є дискусійної, оскільки легеневе ремоделювання судин і ендотеліальна дисфункція можуть спостерігатися у пацієнтів з легкою ХОЗЛ, які не мають гіпоксемії, і у курців з нормальною функцією легенів. Легенева гіпертензія при ХОЗЛ прогресує повільно з плином часу, і її тяжкість корелює зі ступенем обструкції повітряного потоку і порушенням легеневого газообміну [14, 15].

Таким чином, у хворих на ХОЗЛ порушуються ендотеліальна функція, яка погіршується при розвитку легеневої гіпертензії та характеризується супутнім зниженням рівня оксиду азоту і збільшення концентрації ендотеліну-1 плазмі крові. Легенева гіпертензія, наростаюча в міру прогресування ХОЗЛ, має загальні механізми з кардіоваскулярними хворобами, що пояснює розвиток ендотеліальної дисфункції.

Висновки

1. У пацієнтів з ХОЗЛ виникає ендотеліальна дисфункція, що характеризується збільшенням концентрації ендотеліну-1 та зменшенням метаболітів оксиду азот у плазмі крові.
2. При виникненні легеневої гіпертензії у хворих на ХОЗЛ відбувається подальше зростання рівня ендотеліну-1 у плазмі крові.
3. Збільшення ступеня легеневої гіпертензії збільшує рівень ендотеліну-1 та зменшує суму метаболітів оксиду азот у плазмі крові.

Перспективи подальших досліджень. Ендотеліальна дисфункція сильно превалює у пацієнтів з ХОЗЛ, порушення судинної функції погіршує газообмін, а при поєднанні з ЛГ, може бути головним фактором виживання цих пацієнтів. Вже на ранніх стадіях ХОЗЛ ендотеліальна дисфункція вкладає свій внесок у патогенез ЛГ, а це відкриває потенційно новий підхід до лікування цих хворих.

References

1. Dury R. COPD and emotional distress: not always noticed and therefore untreated*. British journal of community nursing*. 2016; 21(3): 138-41.
2. Rodriguez-Roisin R, Rabe KF, Vestbo J, Vogelmeier C, Agustí A; all previous and current members of the Science Committee and the Board of Directors of GOLD (goldcopd.org/committees/). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 20th anniversary: a brief history of time. *European Respiratory Journal*. 2017; 50: 1-6.
3. Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, Sakamaki F, Emoto N, Kimura H, et al. Multi-institutional retrospective cohort study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Respirology*. 2015; 20(5): 805-12.
4. Sirenko YuM, Zhyvylo IO, Radchenko HD. Stvorennia zahalnoderzhavnoho reiestru khvorykh iz lehenevoiu hipertenziieiu - vymoha suchasnosti? [Creating a national registry of patients with pulmonary hypertension - a requirement of our time?]. *Ukrainskyi kardiolohichnyi zhurnal*. 2016; 1: 41-6. [Ukrainian]
5. Prié S, Stewart DJ, Dupuis J. Endothelin A receptor blockade improves nitric oxide-mediated vasodilation in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Circulation*. 1998; 97(21): 2169-74.
6. Dummer A, Rol N, Szulcek R. Endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension: loss of cilia length regulation upon cytokine stimulation. *Pulmonary circulation*. 2018; 8(2): 1-9.
7. Ranchoux B, Antigny F, Rucker-Martin C. Endothelial-to-mesenchymal transition in pulmonary hypertension. *Circulation*. 2015; 131(11): 1006-18.
8. Sun XZ, Li SY, Tian XY. Effect of Rho kinase inhibitor fasudil on the expression ET-1 and NO in rats with hypoxic pulmonary hypertension. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2019; 71(1): 3-8.
9. Zanatta E, Polito P, Famoso G. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disorders: Pathophysiology and treatment. *Experimental Biology and Medicine*. 2019; 244(2): 120-31.

10. Xiao L, Tong X. Advances in molecular mechanism of vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019 May 25; 48(1): 102-10.
11. Raherison C, Ouaalaya EH, Bernady A. Comorbidities and COPD severity in a clinic-based cohort. *BMC pulmonary medicine*. 2018; 18(1): 1-10.
12. Graham BB, Kumar R, Mickael C, Kassa B, Koyanagi D, Sanders L, et al. Vascular adaptation of the right ventricle in experimental pulmonary hypertension. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2018; 59(4): 479-89.
13. Kovacs G, Agusti A, Barberà JA, Celli B, Criner G, Humbert M, et al. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease. Is there a pulmonary vascular phenotype? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018; 198(8): 1000-11.
14. Kaufman JS. Acute exacerbation of COPD: Diagnosis and management. *The Nurse Practitioner*. 2017; 42(6): 1-7.
15. Seimetz M, Weissmann N. The Pulmonary Vasculature in Chronic Obstructive Lung Disease in Endothelial Signaling. In: *VEGF and Notch Signaling in Angiogenesis*. Eds: Schmidt M, Liebner S. Springer Verlag; 2015: 351-79.
16. Lytras T, Kogevinas M, Kromhout H. Occupational exposures and 20-year incidence of COPD: the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax*. 2018; 73(11): 1008-15.
17. Santos S, Peinado VI, Ramírez J. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003; 167(9): 1250-6.
18. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *European Respiratory Journal*. 2019; 53(5): 1900164.
19. Gaynitdinova VV, Avdeev SN. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn legkikh s legochnoy gipertenziey: osobennosti techeniya, vyzhivaemost, prediktory letalnosti [Chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension: course features, survival, mortality predictors]. *Pulmonologiya*. 2017; 3: 357-65.

УДК 616.24-007.271-036.1:616.131-008.331.1-02:611.018.74:616.1-008-076

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Николаева К. Л.

Резюме. Хроническое обструктивное заболевание легких значительно влияет на качество жизни, существенно ограничивая физические возможности страдающих им людей. Распространенность хронического обструктивного заболевания легких во всем мире составляет около 7,6%, и является одной из главных причин заболеваемости и смертности в современном обществе. Актуальной медико-социальной проблемой современности является развитие легочной гипертензии у пациентов, имеющих хроническое обструктивное заболевание легких.

По современным представлениям эндотелиальная дисфункция легочных сосудов является важным звеном патогенеза легочной гипертензии, что приводит к увеличению продукции активных сосудистых медиаторов, таких как эндотелин-1. Повышенная продукция эндотелина-1 с одной стороны и снижение уровня оксида азота с другой приводит к нарушению вазоактивных свойств легочных сосудов и их вазоконстрикции.

Цель исследования – определить уровни маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с легочной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких.

Результаты исследования основаны на данных комплексного обследования 170 больных в возрасте от 40 до 65 лет с хроническим обструктивным заболеванием легких, из которых 123 имели легочную гипертензию и 47 человек были без нее.

Медиана уровня эндотелина-1 у больных с легочной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких составила 3,17 [2,19; 4,14] фмоль/мл и была достоверно выше как против 1,78 [1,25; 2,18] фмоль/мл в группе больных хронической обструктивной болезнью легких без легочной гипертензии ($p < 0,05$), так и достоверно превышала в 10,2 раз уровень 0,31 [0,19; 0,36] фмоль/мл в группе здоровых лиц ($p < 0,05$). Сумма метаболитов оксидов азота ($NO2+ NO3$) была достоверно ниже на 15,8% у больных легочной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких – 19,00 [17,00; 21,00] мкмоль/л против 22,00 [21,00; 23,00] мкмоль/л в группе больных хроническим обструктивным заболеванием легких без легочной гипертензии ($p < 0,05$) и достоверно ниже на 37% по сравнению с группой здоровых, где уровень этого показателя составил 26,00 [25,00; 28,00] мкмоль/л, ($p < 0,05$). Уровень эндотелина-1 был достоверно выше в подгруппе III стадии хронического обструктивного заболевания легких – 3,57 [2,56; 4,39] фмоль/мл против 2,08 [1,50; 2,83] фмоль/мл в подгруппе II стадии соответственно, ($p < 0,05$). Корреляционный анализ выявил достоверные взаимосвязи между следующими

показателями: длительностью хронической обструктивной болезни легких и NO3 (R = -0,29, p = 0,001); продолжительности хронического обструктивного заболевания легких и NO2+ NO3 (R = -0,26, p = 0,003); систолическим давлением легочной артерии и Эндотелин-1 (R = +0,70, p = 0,001); систолическим давлением легочной артерии и NO2 (R = -0,59, p = 0,001); систолическим давлением легочной артерии и NO2+ NO3 (R = -0,50, p = 0,001).

Ключевые слова: маркеры эндотелиальной дисфункций, легочная гипертензия, хроническое обструктивное заболевания легких, среднее давление в легочной артерии.

UDC 616.24-007.271-036.1:616.131-008.331.1-02:611.018.74:616.1-008-076

Markers of Endothelial Dysfunction among Patients with Pulmonary Hypertension on the Background of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Nikolaieva K. L.

Abstract. Chronic obstructive pulmonary disease greatly affects the quality of life, significantly limiting the physical capabilities of people suffering from it. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease worldwide is about 7.6%, and it is one of the main causes of morbidity and mortality in today's society. An urgent medical and social problem of our time is the development of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

According to modern concepts, endothelial dysfunction of the pulmonary vessels is an important link in the pathogenesis of pulmonary hypertension, which leads to an increase in the production of active vascular mediators, such as endothelin-1. Increased production of endothelin-1 on the one hand and a decrease in nitric oxide on the other one leads to a violation of the vasoactivity properties of the pulmonary vessels and their vasoconstriction.

The purpose of the study was to determine the levels of markers of endothelial dysfunction among patients with pulmonary hypertension on the background of chronic obstructive pulmonary disease.

Material and methods. The results of the study are based on data from a comprehensive survey of 170 patients aged 40 to 65 years with chronic obstructive pulmonary disease, 123 of whom had pulmonary hypertension and 47 ones had no pulmonary hypertension.

Results and discussion. The median level of Endothelin-1 among pulmonary hypertension patients with chronic obstructive pulmonary disease was 3.17 [2.19; 4.14] fmol / ml and was significantly higher both against 1.78 [1.25; 2.18] fmol / ml in the group of chronic obstructive pulmonary disease patients without pulmonary hypertension (p <0.05), and 10.2 times higher than the level of 0.31 [0.19; 0.36] fmol/ml in the group of healthy individuals (p <0.05). The amount of nitrogen oxide metabolites (NO2+ NO3) was significantly lower by 15.8% in patients with pulmonary hypertension with chronic obstructive pulmonary disease – 19.00 [17.00; 21.00] mmol / l versus 22.00 [21.00; 23,00] mmol / l in the group of chronic obstructive pulmonary disease patients without pulmonary hypertension (p <0,05) and reliably lower by 37% compared to the group of healthy patients, where the level of this indicator was 26,00 [25,00; 28,00] mmol/l, (p <0,05). The level of Endothelin-1 was significantly higher in the chronic obstructive pulmonary disease stage III subgroup – 3.57 [2.56; 4.39] fmol / ml versus 2.08 [1.50; 2.83] fmol / ml in the t stage II subgroup a, respectively, (p <0.05). Correlation analysis revealed significant relationships between the following indicators: duration of chronic obstructive pulmonary disease and NO3 (R = -0.29, p = 0.001); duration of chronic obstructive pulmonary disease and NO2+ NO3 (R = -0.26, p = 0.003); mean pulmonary artery pressure and Endothelin-1 (R = + 0.70, p = 0.001); mean pulmonary artery pressure and NO2 (R = -0.59, p = 0.001); mean pulmonary artery pressure and NO2+ NO3 (R = -0.50, p = 0.001).

Conclusion. Patients with chronic obstructive pulmonary disease experience endothelial dysfunction, characterized by an increase in endothelin-1 concentration and a decrease in metabolites of nitric oxide in blood plasma. When pulmonary hypertension occurs in patients with chronic obstructive pulmonary disease, there is a further increase in endothelin-1 levels in blood plasma. Increasing the degree of pulmonary hypertension increases endothelin-1 levels and decreases the amount of nitric oxide metabolites in the blood plasma.

Keywords: markers of endothelial dysfunction, pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, mean pulmonary artery pressure.

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.

Стаття надійшла 05.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.222
УДК 616.69-008.6 - 811.4

Панасовский Н. Л.

УЛЬТРАЗВУКОВОЙ СКРИНИНГ ОДНОСТОРОННЕЙ ОБСТРУКЦИИ СЕМЯВЫНОСЯЩИХ ПРОТОКОВ У МУЖЧИН С ПОНИЖЕННЫМИ ПАРАМЕТРАМИ ФЕРТИЛЬНОСТИ ЭЯКУЛЯТА

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

КНП ХОС «Областной медицинский клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала», Харьков, Украина

urology.kharkiv@gmail.com

На сегодняшний день официально признано, что 40-50% процентов всех случаев бесплодных браков связано с мужчиной, точнее, с заболеваниями мужской половой сферы. Еще в 23% – проблемы имеют оба супруга. Данные о структуре бесплодия у мужчин весьма противоречивы. Среди заболеваний, снижающих фертильность и требующих хирургического лечения, одно из ведущих мест занимает обструкция семявыносящих путей – так называемое обтурационное бесплодие. Непроходимость семявыносящих путей занимает 3-7,4% в структуре мужского бесплодия, в том числе, достигает 20-31% среди всех мужчин с азооспермией. При этом обструкция может локализоваться на любом участке – от эфферентных протоков яичка – до эякуляторных протоков.

Целью исследования явилось исследование возможностей ультразвукового скрининга в диагностике односторонней обструкции семявыносящего протока у мужчин с пониженными параметрами спермограммы.

Собраны и проанализированы данные ультразвукового обследования 54 мужчин с пониженными параметрами спермограммы, у которых были исключены врожденные, эндокринные, инфекционно-токсические и любые иные негативные причинные факторы (I группа). Сравнения проведены с аналогичными ульразвуковыми данными пациентов с диагностированной приобретенной обструктивной азооспермией – 47 (II группа) и здоровыми мужчинами – 33 (контроль).

У здоровых мужчин, равно как и у пациентов с наличием непроходимости семявыносящих протоков, преэякуляторные ультразвуковые размеры семенных пузырьков обладала индивидуальной вариабельностью, но в среднем не имела достоверных различий, хоть и прослеживалась некоторая тенденция к увеличению показателей в последнем случае.

Таким образом, ультразвуковое исследование размеров семенных пузырьков до и после эякуляции может иметь определенную скрининговую информативность у пациентов с пониженным качеством спермограмм, в ряде случаев выявить признаки односторонней непроходимости семявыносящих протоков, что важно для определения дальнейшего диагностического и лечебного подхода.

Ключевые слова: обструкция семявыносящих протоков, обтурационное бесплодие, ультразвуковой скрининг.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Тема запланирована в рамках научного направления кафедральных исследований «Дослідження впливу тазових венозних аномалій на чоловіче здоров'я та їх корекція задля відновлення статевої та репродуктивної функції», № гос. регистрации 0119U002902.

Введение. Бесплодие в браке, несмотря на многолетние исследования ученых всего мира, остается одной из наиболее актуальных проблем современности.

На сегодняшний день официально признано, что 40-50% процентов всех случаев бесплодных браков связано с мужчиной, точнее, с заболеваниями мужской половой сферы. Еще в 23% - проблемы имеют оба супруга. Около 20-30% всех современных браков бесплодны. Данные о структуре бесплодия у мужчин весьма противоречивы. Основными причинами мужского бесплодия, по данным разных авторов, являются: инфекция гениталий – 11%, эндокринная патология – 2-15%, варикоцеле 7-12%, генетический фактор-2%, обструктивная азооспермия – 5-15%, идиопатическая олиго-, астено- тератозооспермия – 15-20%. Сочетание двух и более факторов бесплодия присутствует у 30-35% пациентов. Существенная роль в структуре мужской инфертильности отводится сексуальным и/или эякуляторным дисфункциям, иммунологическому фактору, вредным экологическим (токсическим) влияниям [1, 2]. При этом имеется четкий тренд к прогрессирующему увеличению

частоты инфертильности [3]. Неспособность мужчины к зачатию ребенка на сегодняшний день является одной из самых актуальных проблем во многих бесплодных семьях.

Среди заболеваний, снижающих фертильность и требующих хирургического лечения, одно из ведущих мест занимает обструкция семявыносящих путей – так называемое обтурационное бесплодие. Непроходимость семявыносящих путей занимает 3-7,4% в структуре мужского бесплодия, в том числе, достигает 20-31% среди всех мужчин с азооспермией [4]. При этом обструкция может локализоваться на любом участке – от эфферентных протоков яичка – до эякуляторных протоков.

Этиология непроходимости семявыносящих путей самая различная: врожденная, посттравматическая, неопластическая, постинфекционная, ятрогенная (вследствие прошивания или частичного иссечения семявыносящих путей при грыжесечении, иссечении оболочек яичек, операции на мочевом пузыре, дистальных отделах мочеточников, уретре, прямой кишке и др.) [5, 6].

Различные виды обструкции на посттестикулярном уровне встречаются с различной частотой: агенезия придатка яичка – 13%, блок на уровне головки придатка – 29%, блок на уровне хвоста придатка – 19%, блок на уровне семявыносящего протока – 11%, отсутствие протока билатеральное – 18%, унилатеральное – 5%, непроходимость семявыносящего протока – 4-5%. [7].

При этом односторонняя непроходимость семявыносящих протоков, которая зачастую сопровождается сниженными параметрами эякулята, при определенных условиях может негативно отразиться на состоянии фертильности, а диагностика ее затруднительна и во многом случайна [8]. Генитография на сегодня не используется, поскольку инъекция рентгенконтрастного вещества сама по себе может привести к обтурации протока.

Целью исследования явилось исследование возможностей ультразвукового скрининга в диагностике односторонней обструкции семявыносящего протока у мужчин с пониженными параметрами спермограммы.

Материал и методы исследования. Собраны и проанализированы данные ультразвукового обследования 54 мужчин с пониженными параметрами спермограммы, у которых были исключены врожденные, эндокринные, инфекционно-токсические и любые иные негативные причинные факторы (I группа). Сравнения проведены с аналогичными ультразвуковыми данными пациентов с диагностированной приобретенной обструктивной азооспермией (ОА) – 47 (II группа) и здоровыми мужчинами – 33 (контроль).

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 от каждого участника исследования, и приняты все меры для обеспечения анонимности пациентов.

Подавляющее большинство обследованных лиц были в оптимальном репродуктивном возрасте: 31,1±5,7; 32,3±6,5 и 30,8±5,3 лет соответственно.

Основными критериями диагностики ОА служили: азооспермия (олигоспермия – объем эякулята менее 2,0 мл) при трехкратном исследовании с интервалом не менее двух недель; концентрация в семенной плазме биохимических маркеров ОА (фруктоза, цинк, pH, нейтральная α-гликозидаза); обнаружение сперматозоидов в просвете семенных канальцев при пункционной биопсии яичек; нормальные морфометрические размеры яичек.

Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) проводили на аппаратах «Toshiba Aplio 500» и «Simens Acoson SC 2000» в режиме серой шкалы с использованием комбинированного дуплексного (линейно-секторного) датчика с частотой 7 МГц. Все полученные в ходе исследования данные подвергнуты статистической обработке.

Статистическую обработку полученных результатов проводились с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10.0. При создании базы данных использовали редактор электронных таблиц Microsoft Office Excel 2007. Количественные данные представляли в виде M±δ, где M - выборочное среднее, δ - стандартная ошибка средней. Критический уровень значимости p-value для всех используемых процедур статистического анализа брали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. У здоровых мужчин, равно как и у пациентов с наличием непроходимости семявыносящих протоков, преэякуляторные ультразвуковые размеры семенных пузырьков обладали индивидуальной вариабельностью, но в среднем не имели достоверных различий, хоть и прослеживалась некоторая тенденция к увеличению показателей в последнем случае.

Так, в контроле средняя длина семенных пузырьков по данным ТРУЗИ составила 32,5±0,8 мм и 31,7±0,8 мм слева и справа соответственно. У пациентов с непроходимостью семявыносящих протоков (II группа) – 35,7±0,9 и 35,5±0,8 мм

(p>0,05); в I группе – 32,4±0,9 и 33,1±0,9 мм соответственно (p>0,05). Средняя ширина (переднезадний размер) – 12,2±0,5 и 11,9±0,5 мм против 13,3±0,6 и 13,4±0,6 мм; 11,8±0,5 и 12,2±0,5 мм соответственно (p>0,05).

Более информативным оказалось сопоставление размеров семенных пузырьков до и после эякуляции (**рис. 1**).

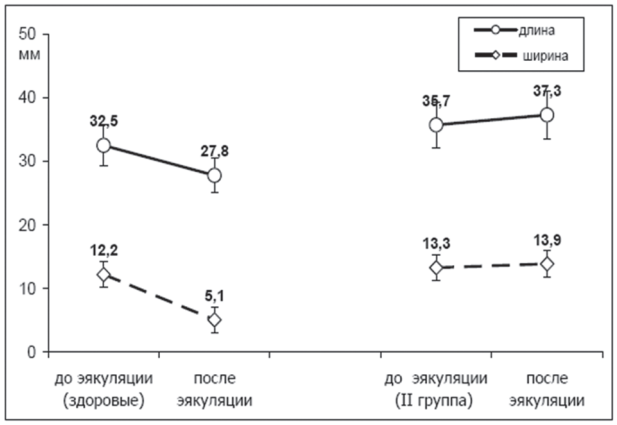

Рис. 1. Сравнительные ультразвуковые показатели изменения размеров семенных пузырьков (слева) у здоровых лиц у пациентов с ОА на фоне непроходимости семявыносящих протоков до и после эякуляции

Так, у здоровых мужчин после эякуляции наблюдалось достоверное (p <0,05) двустороннее уменьшение (в первую очередь) ширины семенных пузырьков более чем на 50% от исходных размеров − в среднем в 2,4±0,5 раза. Причем постэякуляторные показатели длины изменялись менее значительно − в пределах 10-20% от исходного параметра.

При ультразвуковом исследовании после эякуляции, опорожненные семенные пузырьки у здоровых мужчин визуализировались в виде тонких гипоэхогенных структур, шириной около 5 мм. Средние показатели составили: длина – 27,8±0,5 и 28,1±0,5 мм слева и справа соответственно; ширина – 5,1±0,5 мм и 5,0±0,5 мм соответственно (**рис. 2**).

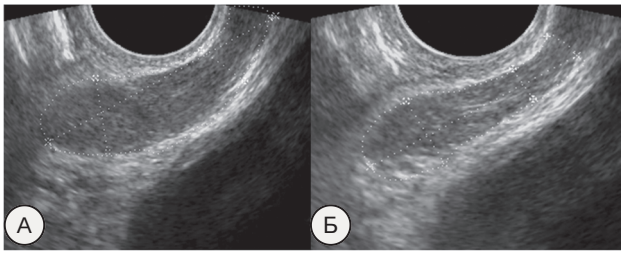

Рис. 2. Ультрасонограммы правого семенного пузырька у здорового пациента (контроль) до- (**А**) и после (**Б**) эякуляции. Прослеживается его постэякуляторное опорожнение (пример)

В отличие от здоровых лиц, у пациентов с непроходимостью семявыносящих протоков (II группа) пред- и постэякуляторные размеры семенных пузырьков не претерпевали существенных изменений (p>0,05), напротив, имел место недостоверный тренд к их увеличению – **рис. 1** и **3.** Средние показатели составили: длина – 37,3±0,8 мм и 36,8±0,8 мм; ширина 13,9±0,7 мм и 14,1±0,7 мм слева и справа соответственно.

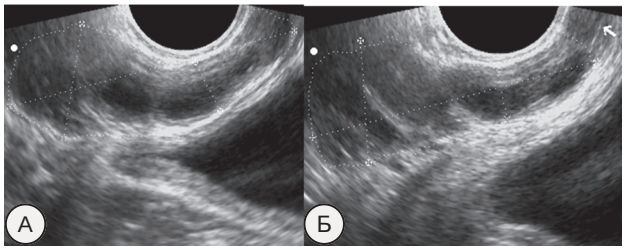

Рис. 3. Ультрасонограммы правого семенного пузырька до- (**А**) и после (**Б**) эякуляции при непроходимости семявыносящего протока. Прослеживается отсутствие его постэякуляторного опорожнения (пример)

Что касается пациентов из I группы, то при ультразвуковом сканировании, выполненном в пред- и постэякуляторном периодах, в 14 (25,9%) случаях были выявлены признаки отсутствия опорожнения семенных пузырьков (как в группе II), но имеющие односторонний асимметричный характер (8 – слева; 6 справа), что свидетельствовало в пользу непроходимости одного из семявыносящих протоков и вероятно обусловливало снижение качества эякулята (**рис. 4**).

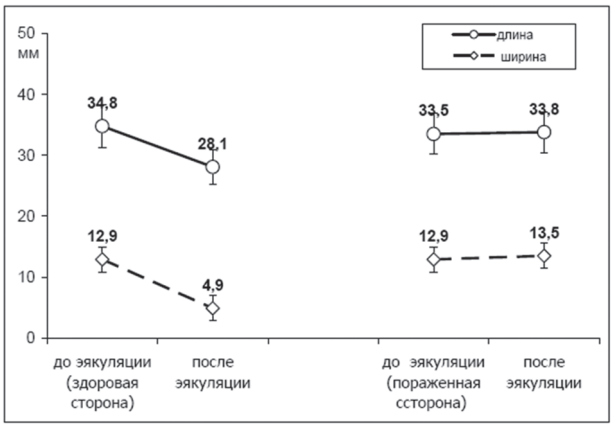

Рис. 4. Сравнительные ультразвуковые размеры семенных пузырьков в пред- и постэякуляторном периоде у мужчин с односторонней непроходимостью семявыносящих протоков

Так, на предполагаемой здоровой стороне наблюдалось практически двукратное уменьшение ширины семенных пузырьков в постэякуляторном периоде (4,9±0,5 против 12,9±0,9 мм соответственно), в то время как со стороны предполагаемого

поражения признаки опорожнения семенных пузырьков отсутствовали (13,5±0,9 против 12,3±0,9 мм соответственно), то есть явно прослеживалась асимметричная динамика.

В последующем 8 пациентам из указанной категории была применена методика эндовидеоскопической катетеризации семявыносящего протока на стороне поражения, которая в 5 случаях привела к преодолению стриктуры, улучшению параметров эякулята и фертильности.

Lotti F. и соавт. на базе Medline провели систематический обзор нормальных анатомических показателей и сонографических характеристик мужских половых органов в доступной по 2014 г. литературе, и в атласах цветного допплеровского сканирования. Авторами было убедительно доказано, что объем яичка тесно связан как с показателями спермы, так и с гормональными показателями [9].

Ультразвуковое исследование мошонки, наряду с трансректальным ультразвуковым исследованием, безусловно необходимо при выявлении врожденного одно- или двустороннего отсутствия семявыносящего протока, которое может быть связано с заболеваниями яичка, семенных пузырьков или почечными аномалиями. Трансректальное УЗИ играет ключевую роль в оценке обструктивной азооспермии и обнаружении аномалий, связанных с обструкцией эякуляторного протока [4, 6].

Mieusset R. ретроспективно исследовали (с 1998 по 2018 гг.) репродуктивные и клинические данные мужчин в бесплодных парах. Диагноз врожденного одностороннего отсутствия семявыносящего протока был основан на трансректальном УЗИ: полное или частичное отсутствие семявыносящего протока на фоне здорового контралатерального семявыносящего протока подтверждено у 63 мужчин, среди которых у 39,7% наблюдалась азооспермия, у 27% – олигозооспермия и у 33,3% – нормозооспермия; 42% мужчин, не страдающих азооспермией (16/38), ранее имели естественную беременность. Полученные авторами результаты доказывают, что у мужчин с врожденным односторонним отсутствием семявыносящих протоков в основном проявляется олигозооспермия или нормозооспермия, и что они ранее были фертильными [10].

Следует подчеркнуть, что интерпретация результатов ультразвуковых размеров семенных пузырьков до и после эякуляции имеет диагностическую ценность и применимость лишь в отношении одного и того же пациента. На погрешность измерений может оказывать влияние предшествовавшая сексуальная активность. Поэтому мы проводили исследование после четырех пяти дней полового воздержания, в основном совмещая его с периодом сдачи контрольных спермограмм, что было вполне приемлемым для пациентов.

Выводы. Таким образом, ультразвуковое исследование размеров семенных пузырьков до и после эякуляции может иметь определенную скрининговую информативность у пациентов с пониженным качеством спермограмм, в ряде случаев выявить признаки односторонней непроходимости семявыносящих протоков, что важно для определения дальнейшего диагностического и лечебного подхода.

Перспективы дальнейших исследований. В дальнейшем планируется сравнить ультразвуковые размеры семенных пузырьков в пред- и постэякуляторном периоде у мужчин с двусторонней непроходимостью семявыносящих протоков.

References

1. World Health Organization. Infertility is a global public health issue. 2018. Available from: http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/perspective/en/.2018.
2. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update.* 2015; 21(4): 411–26. https://doi.org/10.1093/humupd/dmv016
3. Horpynchenko II, Romanyuk MH. Choloviche bezpliddya: etiolohiya, patohenez, diahnostyka ta suchasni metody likuvannya [Male infertility: etiology, pathogenesis, diagnosis and current treatments]. *Zdorov'e muzhchyny.* 2016; 1(56): 8-17. [Ukrainian]
4. Altinkilic B, Pilatz A, Diemer T, Wolf J, Bergmann M, Schonbrunn S, et al. Prospective evaluation of scrotal ultrasound and intratesticular perfusion by color-coded duplex sonography (CCDS) in TESE patients with azoospermia. *World J Urol*. 2018; 36(1): 125–33. https://doi.org/10.1007/s00345-017-2039-z.
5. Li Z, Li XP, Chen HX. Diagnosis and treatment of ejaculatory duct obstruction: Current status and advances. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2017 Jun; 23(6): 483-487.
6. Armstrong JM, Keihani S, Hotaling JM. Use of Ultrasound in Male Infertility: Appropriate Selection of Men for Scrotal Ultrasound. *Curr Urol Rep*. 2018 May 28 ;19(8): 58. doi: 10.1007/s11934-018-0810-3
7. Abdulwahed SR, Mohamed EE, Taha EA, Saleh MA, Abdelsalam YM, ElGanainy EO. Sensitivity and specificity of ultrasonography in predicting etiology of azoospermia. *Urology*. 2013; 81(5): 967–71. doi.org/10.1016/j.urology.2013.01.001.

8. Kurtz MP, Zurakowski D, Rosoklija I, Bauer SB, Borer JG, Johnson KL, et al. Semen parameters in adolescents with varicocele: association with testis volume differential and total testis volume. *J Urol*. 2015; 193(5 Suppl): 1843–7. https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.10.111
9. Lotti F, Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Hum Reprod Update*. 2015; 21(1): 56-83. doi: 10.1093/humupd/dmu042
10. Mieusset R, Bieth E, Daudin M, Isus F, Delaunay B, Bujan L, et al. Male partners of infertile couples with congenital unilateral absence of the vas deferens are mainly non-azoospermic. *Andrology*. 2019 Dec 24. doi: 10.1111/andr.12749

УДК 616.69-008.6 - 811.4

УЛЬТРАЗВУКОВИЙ СКРИНІНГ ОДНОБІЧНОЇ ОБСТРУКЦІЇ СІМ'ЯВИВІДНИХ ПРОТОК У ЧОЛОВІКІВ ЗІ ЗНИЖЕНИМИ ПАРАМЕТРАМИ ФЕРТИЛЬНОСТІ ЕЯКУЛЯТУ

Панасовський М. Л.

Резюме. На сьогоднішній день офіційно визнано, що 40-50% відсотків всіх випадків безплідних шлюбів пов'язано з чоловіком, точніше, із захворюваннями чоловічої статевої сфери. Ще в 23% – проблеми мають обоє. Відомості про структуру безпліддя у чоловіків досить суперечливі. Серед захворювань, що знижують фертильність і вимагають хірургічного лікування, одне з провідних місць посідає обструкція сім'явивідних шляхів – так зване обтураційне безпліддя. Непрохідність сім'явивідних шляхів у 3-7,4% є причиною чоловічого безпліддя і досягає 20-31% серед усіх чоловіків з азооспермією. При цьому обструкція може локалізуватися на будь-якій ділянці - від еферентних проток яєчка до еякуляторних проток.

Метою дослідження було вивчення можливостей ультразвукового скринінгу в діагностиці однобічної обструкції сім'явивидних протоків у чоловіків зі зниженими параметрами спермограми.

Зібрані та проаналізовані дані ультразвукового обстеження 54 чоловіків зі зниженими параметрами спермограми, у яких не було вроджених, ендокринних, інфекційно-токсичних та будь-яких інших негативних причинних факторів (I група). Порівняння проведено з аналогічними ульразвуковими даними пацієнтів з діагностованою набутою обструктивною азооспермією – 47 (II група) і здоровими чоловіками – 33 (контроль).

У здорових чоловіків, так само як і у пацієнтів з наявністю непрохідності сім'явивідних протоків, преееякуляторні ультразвукові розміри сім'яних пухирців індивідуально варіювали, але в середньому достовірно не відрізнялися, хоча і простежувалася деяка тенденція до збільшення показників в останньому випадку.

Таким чином, ультразвукове дослідження розмірів сім'яних пухирців до і після еякуляції може мати певну скринінгову інформативність у пацієнтів зі зниженою якістю спермограми, а в деяких випадках виявити ознаки однобічної непрохідності сім'явивідних проток, що важливо для визначення подальшого діагностичного та лікувального підходу.

Ключові слова: обструкція сім'явивідних проток, обтураційне безпліддя, ультразвуковий скринінг.

UDC 616.69-008.6 - 811.4

Ultrasound Screening for Unilateral Obstruction of the Vas Deferens in Men with Reduced Ejaculate Fertility

Panasovskiy N. L.

Abstract. It is officially recognized today that 40-50% of all cases of infertile marriages are associated with a man, more precisely, with diseases of the male genital area. In another 23% of couples, both spouses have problems. Data on the structure of infertility in men are very contradictory. Among the diseases that reduce fertility and require surgical treatment, one of the leading places is the obstruction of the vas deferens, the so-called obstructive infertility. Obstruction of the vas deferens takes 3-7.4% in the structure of male infertility, including 20-31% among all men with azoospermia. In this case, obstruction can be localized in any area from the efferent ducts of the testis to the ejaculatory ducts.

The purpose of the research was to study the possibilities of ultrasound screening in the diagnosis of unilateral obstruction of the vas deferens in men with reduced sperm parameters.

Material and methods. The data of ultrasound examination of 54 men with reduced spermogram parameters were collected and analyzed, in which congenital, endocrine, infectious-toxic and any other negative causal factors were excluded (group I). Comparisons were made with similar ultrasound data from patients with diagnosed acquired obstructive azoospermia in 47 men (group II) and 33 healthy men who comprised the control group.

Results and discussion. The pre-ejaculatory ultrasound sizes of the seminal vesicles had individual variability in healthy men, as well as in patients with obstruction of the vas deferens. But on average these sizes did not

have significant differences, although there was a slight tendency to increase in the latter case. In the control group the average length of seminal vesicles according to ultrasound screening data was 32.5±0.8 mm and 31.7±0.8 mm on the left and right, respectively. In patients with obstruction of the vas deferens (group II) the results were 35.7±0.9 and 35.5±0.8 mm (p> 0.05); in group I the results were 32.4±0.9 and 33.1±0.9 mm, respectively (p> 0.05). Average width (anteroposterior size) was 12.2±0.5 and 11.9±0.5 mm versus 13.3±0.6 and 13.4±0.6 mm; 11.8±0.5 and 12.2±0.5 mm, respectively (p> 0.05).

The comparison of the sizes of seminal vesicles before and after ejaculation turned out to be more informative. So, in healthy men, after ejaculation, a significant (p <0.05) bilateral decrease (primarily) of the width of the seminal vesicles by more than 50% of the initial size was observed on average, 2.4±0.5 times. Moreover, post-ejaculatory indicators of length changed less significantly within 10-20% of the initial parameter. Unlike healthy individuals, in patients with obstruction of the vas deferens (group II), pre- and post-ejaculatory sizes of seminal vesicles did not undergo significant changes (p> 0.05), on the contrary, there was an unreliable trend to increase them. Average values were the following: length – 37.3±0.8 mm and 36.8±0.8 mm; width – 13.9±0.7 mm and 14.1±0.7 mm left and right, respectively. As for patients from group I, ultrasound scans performed in the pre- and post-ejaculatory periods revealed signs in the 14 (25.9%) cases of the absence of emptying of the seminal vesicles (as in group II), but having a one-sided asymmetric character (8 – on the left; 6 – on the right), which testified in favor of the obstruction of one of the vas deferens and probably caused a decrease in the quality of the ejaculate.

Conclusion. Thus, an ultrasound examination of the size of the seminal vesicles before and after ejaculation can have some screening information in patients with reduced sperm quality, in some cases, reveal signs of unilateral obstruction of the vas deferens, which is important for determining a further diagnostic and therapeutic approach.

Keywords: obstruction of the vas deferens, obstructive infertility, ultrasound screening.

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.

Стаття надійшла 10.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.228
УДК 616.681-006.6-002.18-091-08

Потапов С. М., Горголь Н. І., Плітень О. М., Галата Д. І.

ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЇ (ТАРГЕТНОЇ) ТЕРАПІЇ ГЕРМІНОГЕННИХ ПУХЛИН ЯЄЧКА

Харківський національний медичний університет, Україна

pathomorphologist@gmail.com

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, захворюваність і смертність при герміногенних пухлинах яєчка мають провідне місце серед онкологічної патології у молодих чоловіків. Однією з багатьох причин незадовільних результатів лікування окремих хворих на герміногенну пухлину яєчка є відсутність персоналізованого підходу, який базується на дослідженнях експресії молекулярно-біологічних маркерів, визначенні факторів прогнозу і тактики лікування захворювання у конкретного пацієнта.

Метою дослідження було теоретичне обґрунтування персоналізованої (таргетної) терапії герміногенних пухлинах яєчка на підставі вивчення молекулярно-біологічних маркерів, які характеризують проліферативно-апоптотичні процеси, стан екстрацелюлярного матриксу, міжклітинну адгезію, пухлинний ангіогенез та імунологічні властивості пухлини.

Дослідження виконано на матеріалі 54 спостережень герміногенних пухлинах яєчка. Всі пухлини були розподілені за типом гістологічної будови і відповідно до pTNM класифікації. Були сформовані групи: «0» (пухлини стадії $T_1N_0S_0$), «1» (пухлини стадій $T_1N_0S_{0\text{-}2}$), «2» (пухлини стадій $T_2N_{1\text{-}3}S_{0\text{-}2}$), «3» (пухлини стадій $T_3N_{1\text{-}3}S_{0\text{-}2}$), «4» (пухлини стадій $T_{2\text{-}3}N_{0\text{-}3}S_{0\text{-}2}$). За стандартними імуногістохімічними методиками досліджували експресію маркерів, які характеризують проліферативно-апоптотичні процеси (Ki-67, Bax, Bcl-2 і p53), стан міжклітинної адгезії (E-cadherin і β-catenin), екстрацелюлярного матриксу (MMP-1, MMP-3, MMP-9 і TIMP-1), пухлинний ангіогенез (CD31 і CD34) та імунологічні властивості пухлини **(**PDL-1).

На підставі проведеного дослідження експресії зазначених маркерів в різних гістологічних типах герміногенних пухлинах яєчка та висвітлених в науковій літературі досягнень з тактики таргетної терапії у хворих з пухлинами інших локалізацій, зроблено теоретичне обґрунтування доцільності її проведення у хворих на герміногенних пухлинах яєчка. Висловлені міркування, що в таргетній терапії герміногенних пухлинах яєчка можуть бути застосовані антиангіогенні препарати, препарати, які блокують металопротеїнази та молекули, що відповідають за ділення клітин, а також препарати, що стимулюють апоптоз та видалення мутованих клітин**.** Серед перспективних мішеней можуть бути і терапевтичні антитіла, які активують протипухлинний імунітет.

Дослідження експресії молекулярно-біологічних маркерів є важливим для більш чіткого стадіювання онкологічного захворювання і прогнозування виживання хворого. Розробка та вивчення дії сполук для таргетної терапії герміногенних пухлинах яєчка є перспективним напрямом сучасної онкології. Є сподівання, що поєднання даних препаратів з традиційними лікарськими стандартами здатне значно підвищити ефективність медикаментозного лікування герміногенних пухлинах яєчка.

Ключові слова: герміногенні пухлини яєчка, персоналізована (таргетна) терапія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи «Вивчення значення молекулярно-біологічних маркерів для прогнозу, лікування і виживання хворих з основними локалізаціями раку», № державної реєстрації 0114U003394.

Вступ. Значне зростання захворюваності на герміногенні пухлини яєчка (ГПЯ) в останні 40 років і той факт, що саме цей різновид неоплазії є найчастішою онкологічною патологією і основною причиною онкологічної смертності серед чоловіків молодого віку, надає проблемі важливе медичне і соціально-економічне значення [1].

Підвищення ефективності лікування пухлин певною мірою базується на створенні нових хіміопрепаратів, збільшенні їх дози, комбінуванні різних методів протипухлинної терапії, розробці високодозової абляційної терапії. Однак реакція пацієнта при використанні стандартних схем і режимів введення лікарських засобів, в залежності від генетичної конституції організму, супроводжується значними

коливаннями в ефективності та рівні безпеки проведеної терапії [2].

ГПЯ вважається найбільш показовим прикладом солідного ракового захворювання, яке є виліковним. Визнаним стандартом лікування цих пухлин є орхіектомія, при необхідності – заочеревинна лімфаденектомія, які доповнюються променевою і системною хіміотерапією. Остання є доволі агресивною і ризикованою складовою лікування, але це, виходячи з високої хіміочутливості ГПЯ, вважається доцільним [3].

Однак, невиліковність частини ГПЯ у зв'язку з неефективністю стандартної терапії, її непереносимістю або з поширеністю пухлинного процесу, вимагає відмови від призначення токсичних цитостатичних препаратів. Такий підхід може розцінюватися як приклад застосування персоналізованої медицини, що базується на виборі оптимальних для конкретної особи лікувальних засобів [4].

Важливою складовою морфологічної верифікації пухлини є її молекулярно-генетична характеристика, так званий, «молекулярний портрет». Останній є унікальною характеристикою пухлини конкретного хворого, і він ніколи не буває відтвореним пухлиною іншого пацієнта [5].

Як відомо, молекулярні маркери діляться на прогностичні та предиктивні. Прогностичні пов'язані з клітинною проліферацією, диференціюванням, ангіогенезом, інвазією і метастазуванням. Вони дозволяють прогнозувати перебіг хвороби, виживаність, але не пов'язані з протипухлинним лікуванням. Предиктивні маркери дозволяють прогнозувати клінічний ефект, безрецидивний період, виживання, а також токсичність різних видів лікування. Вони безпосередньо пов'язані з молекулярною мішенню для таргетних препаратів. Одним й тим же маркерам можуть бути притаманні як прогностичні, так і предиктивні властивості [6].

Прорив у розвитку таргетної терапії став можливим завдяки успіхам молекулярної біології та розкриттю ряду ключових моментів у розвитку злоякісного процесу. D. Hanahan і R. A. Weinberg (2000) позначили 6 основних ознак, що найбільш повно характеризують канцерогенез: автономність сигналів зростання; ухилення від сигналів, шо гальмують зростання; придушення апоптозу; необмежений потенціал реплікації; «спотворений ангіогенез»; здатність до інвазії та метастазування.

Стосовно до кожної з перерахованих ознак ведуться розробки і вивчаються активно діючі точково спрямовані з'єднання [7].

Застосування препаратів, що впливають на конкретні молекулярні мішені (ключові ланки неопластичного процесу) отримало назву «цілеспрямована терапія молекулярної дії» або «таргетна терапія» – персоналізоване лікування, спрямоване проти певних властивостей, що притаманні певній пухлині.

Існує думка, що ГПЯ – захворювання, для лікування якого не застосовуються будь-які таргетні препарати. Однак досвід провідних онкологічних клінік світу (Ізраїль, клініка «Ассута»; Німеччина, «Helios Kliniken Gruppe»; Україна, Онкологічний центр «Добрий прогноз») доводить, що поряд з традиційними методами лікування ГПЯ, можливе застосовування таргетної терапії.

Мета дослідження - теоретичне обґрунтування персоналізованої (таргетної) терапії ГПЯ на підставі вивчення молекулярно-біологічних маркерів, які характеризують проліферативно-апоптотичні процеси, стан екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ), міжклітинну адгезію, пухлинний ангіогенез та імунологічні властивості пухлини.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження виконано на матеріалі 54 спостережень ГПЯ, а також історій хвороби пацієнтів, що проходили обстеження і лікування на базі Харківського обласного клінічного центру урології і нефрології ім. В.І. Шаповала. Всі ГПЯ були розподілені за типом гістологічної будови і pTNM класифікації [8, 9], відповідно до якої були сформовані наступні групи: група «0» (пухлини стадії $T_1N_0S_0$), група «1» (пухлини стадії $T_1N_0S_{0\text{-}2}$), група «2» (пухлини стадії $T_2N_{1\text{-}3}S_{0\text{-}2}$), група «3» (пухлини стадії $T_3N_{1\text{-}3}S_{0\text{-}2}$), група «4» (пухлини стадії $T_{2\text{-}3}N_{0\text{-}3}S_{0\text{-}2}$).

Розподіл ГПЯ у відповідності до групи спостереження і гістотипу наведений у **таблиці 1**.

Таблиця 1 - Групи і кількість спостережень у відповідності до гістотипу ГПЯ

	Семінома	ЕР	ПЖМПТ	ТПТ	СП	ТМСТ
Група «0»	–	–	–	n=3	–	–
Група «1»	n=4	n=5	n=4	n=6	–	n=1
Група «2»	n=5	n=4	n=3	n=7	n=1	
Група «3»	n=3	–	–	–	–	–
Група «4»	n=1	n=4	n=2	–	–	n=1
Всього	n=13	n=13	n=9	n=16	n=1	n=2

За стандартними ІГХ методиками досліджували експресію наступних маркерів: Ki-67, Bax, Bcl-2 і p53 для оцінки проліферативно-апоптотичних процесів; E-cadherin і β-catenin для вивчення стану міжклітинної адгезії; металопротеїназ MMP-1, MMP-3 і MMP-9 разом з їх тканинним інгібітором TIMP-1 – для оцінки стану ЕЦМ; PDL-1 – для оцінки

імунологічних властивостей пухлини; CD31 і CD34 – для оцінки ангіогенезу [10].

Для реалізації об'єктивного аналізу цифрових зображень була розроблена методика, яка дозволила отримувати точні кількісні дані відносної площі (S), яку займають імунопозитивні структури, і інтенсивності (L) експресії маркерів [11].

Рівень проліферативної активності пухлинних клітин визначали за ядерною експресією Ki-67, а також за індексом проліферації (ІП). При вивченні в пухлинах ангіогенезу, крім оцінки відносної S і L експресії CD34 і CD31, досліджували щільність судин (ЩС) в стандартизованому полі зору (СПЗ) мікроскопа Olympus BX-41TF (Японія).

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. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою пакету статистичного аналізу Тріал-версії STATISTICA 13.3 EN. [12].

Результати дослідження та їх обговорення. Наукові дослідження доводять, що високий ступінь проліферації та низький рівень диференціювання, як правило, свідчать про агресивність захворювання і, водночас, можливу чутливість пухлинних клітин до цитостатичної терапії. Напроти, низька кількість мітозів і збереження диференціювання асоційовані з відносно сприятливим прогнозом і недостатньою ефективністю ДНК-ушкоджуючих терапевтичних агентів [13, 14].

Дане дослідження довело низький рівень проліферативної активності в більшості гістотипів ГПЯ. Виходячи з цього, одним з пояснень хіміорезистентності окремих гістотипів ГПЯ можуть буть саме низькі показники проліферативної активності пухлин [15, 16].

Відомо, що процеси неоваскуляризації в пухлинах є важливим компонентом їх росту, а також інвазійної і метастатичної активності. Протягом багатьох років передбачалося, що ангіогенез може стати важливою мішенню протипухлинної терапії. На сьогодні антиангіогенна терапія є загальноприйнятим підходом в онкології, яка приходить якщо не на зміну, то на серйозну допомогу відомим хіміотерапевтичним засобам [17, 18].

Отримані в даному дослідженні дані підтверджують наявність активної неоваскуляризації в ГПЯ, починаючи з герміногенної неоплазії «in situ» (GCNIS), початкових стадій пухлинного росту, а також зростання її ступеню у міру пухлинної прогресії.

У антиангіогенному лікуванні вже тривалий час використовують різні інгібітори факторів зростання судин – VEGF і VEGFR. Серед них блокуючі антитіла Бевацизумаб (Авастин), які інгібують передачу ангіогенних сигналів ендотеліальним клітинам. Під впливом анти-VEGF терапії ендотеліальні клітини незрілих кровоносних пухлинних судин піддаються апоптозу [19, 20].

Антиангіогенна терапія малими молекулами, що інгібують тиразинкіназу VEGFR-2, такими як Сорефеніб, Сунітініб, Пазопаніб, призводить до деструкції 80% пухлинних судин і припинення їх новоутворення [21].

В цілому терапія вказаними препаратами показала збільшення часу до прогресування, збільшення загального виживання і поліпшення об'єктивних відповідей у хворих на раки різних локалізацій [22].

В той же час клінічні спостереження довели, що не у всіх хворих буває сприятлива відповідь на антиангіогенну терапію інгібіторами VEGF, нерідко виникає резистентність до них, і, відповідно, рецидиви захворювання [23]. З'явилися переконливі докази, що блокада VEGF/VEGFR-2 сигнального шляху призводить до підвищеної регуляції інших молекул, які підтримують утворення нових судин [24].

Відкриття нових механізмів неоангіогенезу привело до створення іншого класу ангіостатиків, представниками якого є Ангіостатин, Ендостатин, Комбрестатин А4 та інші. Дані сполуки здатні пригнічувати ангіогенез і є дуже перспективними для боротьби зі злоякісними пухлинами на будь-якій стадії їх розвитку. На відміну від Бевацизумабу (Авастину), який ефективний лише по відношенню до певних пухлин, описувані блокатори зростання судин можуть стати універсальним засобом протиракової терапії, при чому тим ефективнішими, чим більш злоякісною є пухлина.

Вдалим за активністю і малою токсичністю виявився синтетичний препарат TNP-470, який проявляє здатність пригнічувати розмноження ендотеліальних клітин, стимулюючи їх апоптоз. Він успішно пройшов клінічні випробування при раку нирок, шийки матки і саркомі Капоші.

У клінічних дослідженнях показано, що блокатори фактору росту фібробластів FGF-2, наприклад, сумнозвісний талідомід та сурамін здатні блокувати зростання судин, і надають терапевтичний ефект у хворих на рак багатьох локалізацій [25].

Встановлено, що більшість регуляторів ангіогенезу – це білки, які утворюються в результаті

протеолітичного розщеплення інших структурних білків, що прямо не відносяться до ангіогенезу. В результаті численних досліджень достовірно встановлена залученість ММР в індукований пухлинами ангіогенез [26-29].

На підставі вивчення цієї ланки пухлинного ангіогенезу була створена ще одна група речовин, що пригнічують зростання судин, а отже, і пухлини. До неї відносяться блокатори активності пухлинних ММР. Ангіостатики описаної дії – піномастат, батімастат, марімастат, метастат, неовастат та інші, більшість з яких – похідні гідроксамової кислоти.

На жаль дані препарати мають широкий спектр дії, в зв'язку з чим виявились недостатньо ефективними та іноді давали побічні ефекти [30].

Однак, не дивлячись на це, ММР є перспективними мішенями протиракової терапії, оскільки ефект від дії інгібіторів ММР, в першу чергу, виражається в пригніченні індукованого пухлинами ангіогенезу. Тому в даний час увагу привернуто до розробки інгібіторів ММР наступного покоління, яким притаманна висока специфічність до ММР одного типу [31].

У своїй роботі ми ставили за мету вивчення рівня і співвідношення експресії різних видів ММР (ММР-1, -3, -9) та їх тканинного інгібітора TIMP-1.

Оскільки нами отримані переконливі дані про підвищену експресію ММР, а також втрату міжклітинної адгезії в ГПЯ всіх досліджених гістотипів [32, 33], маємо сміливість припустити, що блокада пухлинного ангіогенезу є обґрунтованим і доцільним методом протипухлинної терапії ГПЯ, особливо у випадках хіміорезистентності. Вірогідно, що в лікуванні ГПЯ найбільш ефективними можуть виявитись таргетні препарати – інгібітори ММР.

Вважаємо, що вивчення спектра різних видів ММР може стати у пригоді при розробці та ефективному застосуванні нових інгібіторів ММР, специфічних для ГПЯ конкретного хворого.

Серед відомих протипухлинних сполук рослинного походження з мультітаргетною активністю на особливу увагу заслуговують харчові індоли: індол-3-карбінол (I3C), його фізіологічний метаболіт 3,3'-дііндолілметан (DIM) і флавоноїди епігалокатехін-3-галат (EGCG) [34-36].

Препарати I3C і EGCG мають виражену протипухлинну дію, за рахунок пригнічення ряду біологічних процесів, притаманних неоплазіям (патологічний неоангіогенез, гіперпроліферація, зниження імунної функції, генетична нестабільність) та знижують ймовірність метастатичного ураження [36].

В останні роки ідентифіковані альтернативні механізми кровопостачання пухлин у вигляді формування васкулярних каналів, що обмежені базальною мембраною і вистелені пухлинними клітинами при відсутності ендотеліальних клітин і фібробластів. Дане явище отримало назву васкулогенної мімікрії, яка є несприятливим прогностичним фактором [37, 38].

Для підвищення ефективності лікування злоякісних новоутворень необхідним є комбінування антиангіогенних препаратів з інгібіторами васкулогенної мімікрії, які є похідними згадуваних вище індолокарбазолів.

Дане дослідження довело наявність васкулогенної мімікрії в ГПЯ, тому застосування її інгібіторів, має, на нашу думку, теоретично обґрунтовану доцільність.

Імунологія пухлини – одна з областей онкології, що найбільш бурхливо розвивається в останні роки [39].

PD-1 є ключовим імунним рецептором, що експресується на поверхні активованих Т- і В-клітин, дендритних клітин, макрофагів, природних кілерів (NK-cells) і відіграє вирішальну роль в імунологічній «втечі» пухлини і, таким чином, в пухлинній прогресії [40]. Його ліганд PD-L1 зв'язує PD-1, зменшуючи імунорезистентність та розвиток імуносупресії [41, 42]. PD-L1 виявляється в 50% різних типів пухлин [43], таких як меланома [44], недрібноклітинний рак легень [45], пухлини голови і шиї [46], рак яєчників [47], лімфоми і лейкози [48].

Виходячи з цього, вивчення сигнального шляху PD-L1 стало одним з основних напрямків досліджень в області онкології [43, 49]. Виникло припущення, що в пухлинах з експресією PD-L1 найімовірніше буде отримана відповідь на імунотерапію, що спрямована на механізм сигнального шляху PD-L1 [49, 50].

На підставі проведених досліджень механізму сигнального шляху PD-L1 створені проривні імунотерапевтичні препарати як для моно-, так і комбінованої терапії, що здатні змусити імунні клітини організму побачити пухлину і вбити її. Ці препарати зв'язуються зі спеціальними білками (CTLA-4 і PD-1) на поверхні Т-лімфоцитів, ракової клітини і активують протипухлинну імунну відповідь.

В 2018 році за винахід імунотерапевтичних препаратів даного напряму Тасуку Хондзе і Джеймс Еллісон отримали Нобелівську премію з медицини.

Блокада PD-1/PD-L1 підсилює протипухлинний імунітет, скорочуючи кількість та/або імуносупресивну активність регуляторних Т-клітин (супресорів) і відновлюючи активність ефекторних Т-клітин, що призводить до посилення протипухлинного імунної відповіді. Також блокада PD-1 стимулює проліферацію В-клітин пам'яті. У зв'язку з цим, препарати, що пригнічують функцію PD-1 (ніволумаб, пембролізумаб, іпілімумаб, атезолізумаб та інші), в даний час знаходять широке застосування в терапії

онкологічних захворювань [51]. Тим більше, що однією з відмінних рис імунотерапії є стійкість ремісії, на відміну від будь-якої хіміотерапії або застосування таргетних агентів, які втрачають свій потенціал по мірі адаптування ракових клітин за допомогою нових генетичних мутацій.

Застосування пембролізумаба у хворих на рак нирки, метастатичний недрібноклітинний рак легень з PD-L1-позитивним статусом в якості першої терапевтичної лінії показало високу ефективність у порівнянні з хіміотерапією. В даний час препарат проходить третю стадію фармакологічних випробувань для лікування раку сечового міхура, молочної залози, ендометрію, фалопієвих труб, шлунково-кишкового тракту, мезотеліоми, множинної мієломи, раку носоглотки, яєчників, простати та плоскоклітинного раку [52-54].

З урахуванням результатів клінічних випробувань, планується тестування інгібіторів PD-L1 для лікування і при інших видах раку.

Таким чином, на сьогодні блокада білків PD-L1, яка розглядається як «імуномодулююча терапія за місцем локалізації пухлини», стає важливою зброєю в арсеналі онкологів.

В даному дослідженні було показано не тільки наявність експресії PD-L1 в найчастіших ГПЯ (семінома і ембріональний рак), а також зростання показників експресії вказаного маркера (S і L). Це дозволяє стверджувати про наявність імунологічної «втечі» в описуваних гістотипах ГПЯ і припустити позитивну відповідь на іммунотерапію, що направлена на механізм сигнального шляху PD-L1 [43, 50, 55].

При ініціації канцерогенезу під впливом аномального мікрооточення внаслідок хронічного запалення, на тлі підвищення загальної генетичної нестабільності відбувається розбалансування програм проліферації та диференціювання [56]. Сенсаційною розробкою цього століття стала ідентифікація фракцій стовбурових пухлинних клітин при різних формах раку – ініціаторів виникнення пухлинного процесу. Молекулярні мішені цих клітин вже використовуються для створення таргетної терапії нового типу [57].

Таким чином, завдяки таргетній терапії терапевтичний нігілізм щодо лікарського лікування цілого ряду злоякісних пухлин подолано. Поліпшено контроль симптомів і якість життя хворих. І хоча захворювання залишаються невиліковними, проте за допомогою сучасних підходів вдається збільшити медіану виживання хворих [57].

Висновки. Виходячи з результатів дослідження, вважаємо, що теоретичним підґрунтям персоналізованої (таргетної) терапії ГПЯ може бути використання протиангіогенних препаратів різних класів, що блокують спотворений пухлинний ангіогенез, препаратів, які блокують фактори і молекули, що відповідають за ділення клітин, і тим самим призводять до зупинки зростання пухлини, а також препаратів, що стимулюють апоптоз і видалення мутованих клітин. Серед перспективних мішеней можуть бути і терапевтичні антитіла, які стимулюють відторгнення пухлини шляхом активації імунної системи.

У даній статті ми не претендували на беззаперечне і остаточне обґрунтування персоналізованої (таргетної) терапії у хворих на ГПЯ, але привели свої міркування, які сформувались на підставі проведеного ІГХ дослідження, і можуть бути теоретичним підґрунтям для вивчення можливостей застосування даної терапії.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку. Планується продовження вивчення проліферативно-апоптотичних процесів, стану міжклітинної адгезії, імунологічних властивостей і ангіогенезу в ГПЯ.

References

1. Ymyanytov EN. Epydemyologyya y byologyya germynogennykh opukholey [Epidemiology and biology of germinal cell tumors]. *Practical oncology*. 2006; 7(1): 1-5. [Russian]
2. Chekhun VF. Ot systemnoy byologyy raka do metodologyy personalyzyrovannogo lechenyya [From system biology of cancer to methodology of personalized treatment]. *Oncology*. 2012; 14(2): 84-8. [Russian]
3. Nallu A, Mannuel HD, Hussain A. Testicular germ cell tumors: biology and clinical update. *Curr Opin Oncol*. 2013 May; 25(3): 266-72. PMID: 23549473. https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32835ff3e3
4. Ymyanytov E.N. Pryntsypy yndyvydualyzatsyy protyvoopukholevoy terapyy [Principles of individualization of antitumor therapy]. *Practical oncology*. 2013; 14(4): 187-94. [Russian]
5. Jain KK. Personalized medicine. *Curr Opin Mol Ther*. 2002 Dec; 4(6): 548-58.
6. Snegovoy AV, Manzyuk LV. Znachenye byomarkerov dlya opredelenyya taktyky lechenyya y prognoza zlokachestvennykh opukholey [The importance of biomarkers for determining treatment tactics and prognosis of malignant tumors]. *Practical oncology*. 2011; 12(4): 166-70. [Russian]
7. Weinberg RA. *The biology of cancer*. NY: Garland Science; 2007. 794 p.
8. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2016 Jul; 70(1): 93-105. PMID: 26935559. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.029

9. Lobo J, Costa AL, Vilela-Salgueiro B, Rodrigues Â, Guimarães R, Cantante M, et al. Testicular germ cell tumors: revisiting a series in light of the new WHO classification and AJCC staging systems, focusing on challenges for pathologists. *Hum Pathol*. 2018 Dec; 82: 113-24. PMID: 30041024. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.07.016
10. Khlebnikova AN, Novoselova NV. Osobennosty angyogeneza v ochagakh bazalnokletochnogo raka kozhy [Particular features of angiogenesis in lesions in patients suffering from basal cell epithelioma]. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2014; 3: 60-4. [Russian]
11. *Patent* 119922 *Ukraine*. Sposib kilkisnoi otsinky rivnia svitlosti ta vidnosnoi ploshchi ekspresii markeriv pry imunohistokhimichnomu doslidzhenni tkanyn / Potapov SM, Markovskiy VD, KulIshova NE, (UA); zayavnik i vlasnik patentu Kharkivskyi natsionalnyi medychnyi universytet, patentovlasnyk (UA). zayavl 27.09.2019
12. Kobzar AI. Prikladnaya matematicheskaya statistika. Dlya inzhenerov i nauchnyih rabotnikov. FIZMATLIT, 2012. 816 p. Available from: http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785922113755.html
13. Kontzoglou K, Palla V, Karaolanis G, Karaiskos I, Alexiou I, Pateras I, et al. Correlation between Ki67 and breast cancer prognosis. *Oncology*. 2013; 84(4): 219-25. PMID: 23364275. https://doi.org/10.1159/000346475
14. Paik S. Is gene array testing to be considered routine now? *Breast.* 2011 Oct; 20(Suppl 3): S87-91. https://doi.org/10.1016/S0960-9776(11)70301-0
15. Potapov SM, Markovskyi VD, Galata DI, Pliten OM, Gorgol NI. Imunogistokhimichna kharakterystyka proliferatyvno-apoptotychnykh protsesiv v seminomi yayechka [Immunohistochemical characteristic of proliferative and apoptotic processes in testicular seminoma]. *Morphologia*. 2019; 3(13): 107-14. [Ukrainian] https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.3.107-114
16. Potapov SM, Pliten OM, Halata DI, Sidorenko RV, Andreev AV. Imunogistokhimichna kharakterystyka proliferatyvno-apoptotychnykh protsesiv v okremykh germinogennykh pukhlynakh yayechka [Immunohistochemical characteristic of proliferative and apoptotic processes in particular testicular germ cell tumors]. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2019; 3(152): 325-31. [Ukrainian]
17. Zozulya SA, Udovichenko IP. Retseptory semeystva Eph kak terapevtycheskye mysheny [Eph family receptors as therapeutic targets]. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2012; 38(3): 267-79. [Russian] PMID: 22997698. https://doi.org/10.1134/S106816201203017X
18. Kushlinskiy DN, Tereshkina IV, Degtyar VG, Laktionov KP, Adamyan LV. Faktor rosta endoteliya sosudov i ego retseptory pri rake yaichnikov [Endothelial growth factor and its receptors in ovarian cancer]. *Molecular medicine*. 2013; 1: 3-11. [Russian]
19. Ma WW, Adjei AA. Novel agents on the horizon for cancer therapy. *CA Cancer J Clin.* 2009 Mar-Apr; 59(2): 111-37. PMID: 19278961. https://doi.org/10.3322/caac.20003
20. Ma J, Waxman DJ. Combination of antiangiogenesis with chemotherapy for more effective cancer treatment. *Mol Cancer Ther*. 2008 Dec; 7(12): 3670-84. PMID: 19074844 PMCID: PMC2637411. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-08-0715
21. Czabanka M, Vinci M, Heppner F, Ullrich A, Vajkoczy P. Effects of sunitinib on tumor hemodynamics and delivery of chemotherapy. *Int J Cancer.* 2009 Mar 15; 124(6): 1293-300. PMID: 19101989. https://doi.org/10.1002/ijc.24019
22. Levacheva I, Samsonova O, Tazina E, Beck-Broichsitter M, Levachev S, Strehlow B, et al. Optimized thermosensitive liposomes for selective doxorubicin delivery: formulation development, quality analysis and bioactivity proof. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2014 Sep 1; 121: 248-56. PMID: 25001189. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.02.028
23. Fischer C, Mazzone M, Jonckx B, Carmeliet P. FLT1 and its ligands VEGFB and PlGF: drug targets for anti-angiogenic therapy? *Nat Rev Cancer*. 2008 Dec; 8(12): 942-56. PMID: 19029957. https://doi.org/10.1038/nrc2524
24. Kolomeytseva AA, Stepanova EV, Gagarin IM, Rodnikova EG, Rzaev DS, Gorbunova VA, et al. Vlyyanye molekulyarno-byologycheskykh markerov na effektyvnost yngybytorov retseptora epydermalnogo faktora rosta u bolnykh rasprostranennym nemelkokletochnym rakom legkogo [The impact of molecular markers on efficacy of EGFR inhibitors in patients with non small-cell lung cancer]. *Russian Journal of Biotherapy*. 2011; 10(4): 9-12. [Russian].
25. Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2009 Mar; 8(3): 235-53. PMID: 19247306. PMCID: PMC3684054. https://doi.org/10.1038/nrd2792
26. Ribatti D. Endogenous inhibitors of angiogenesis: a historical review. *Leuk Res.* 2009 May; 33(5): 638-44. PMID: 19117606. https://doi.org/10.1016/j.leukres.2008.11.019
27. Sounni NE, Paye A, Host L, Noël A. MT-MMPS as Regulators of Vessel Stability Associated with Angiogenesis. *Front Pharmacol*. 2011 May 13; 2: 111. PMID: 21687519. PMCID: PMC3108474. https://doi.org/10.3389/fphar.2011.00111
28. Deryugina EI, Quigley JP. Tumor angiogenesis: MMP-mediated induction of intravasation- and metastasis-sustaining neovasculature. *Matrix Biol*. 2015 May-Jul; 44-46: 94-112. PMID: 25912949. PMCID: PMC5079283. https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.04.004
29. Fields GB. Mechanisms of Action of Novel Drugs Targeting Angiogenesis-Promoting Matrix Metalloproteinases. *Front Immunol*. 2019 Jun 4; 10: 1278. PMID: 31214203. PMCID: PMC6558196. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01278
30. Gershtein ES, Kushlinskii NE. Klynycheskye perspektyvy yssledovanyya assotsyyrovannykh s opukholyu proteaz y ykh tkanevykh yngybytorov u onkologycheskykh bolnykh [Clinical prospects of tumor-associated proteases and their tissue inhibitors investigation in oncologic patients]. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2013; 5: 16-27. [Russian] https://doi.org/10.15690/vramn.v68i5.659

31. Murphy G, Nagase H. Progress in matrix metalloproteinase research. *Mol Aspects Med*. 2008 Oct; 29(5): 290-308. PMID: 18619669. PMCID: PMC2810947. https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.05.002
32. Potapov SM, Halata DI, Pliten OM, Sidorenko RV, Andreev AV. Stan ekstratselyulyarnogo matryksu i mizhklitynnoyi adgeziyi v embrionalnomu raku yayechka [State of extracellular matrix and cell adhesion in testicular embryonal carcinoma]. *Bulletin of problems biology and medicine.* 2019; 4(153): 246-54. [Ukrainian]
33. Potapov SM, Pliten OM, Halata DI, Kryvoshapka OV. Mizhklitynna adgeziya v germinogennykh pukhlynakh yayechka [Intercellular adhesion in testicular germ cell tumors]. *Bukovinian Medical Herald*. 2019; 23(4): 98-107. [Ukrainian]
34. Kandala PK, Srivastava SK. DIMming ovarian cancer growth. *Curr Drug Targets.* 2012 Dec; 13(14): 1869-75. PMID: 23140296. https://doi.org/10.2174/138945012804545650
35. Taylor-Harding B, Agadjanian H, Nassanian H, Kwon S, Guo X, Miller C, et al. Indole-3-carbinol synergistically sensitises ovarian cancer cells to bortezomib treatment. *Br J Cancer*. 2012 Jan 17; 106(2): 333-43. PMID: 22166800. PMCID: PMC3261668. https://doi.org/10.1038/bjc.2011.546
36. Ashrafyan LA, Kiselev VI, Muizhnek EL, Antonova IB, Kuznetsov IN, Aleshikova OI, et al. Rak yaychnykov: kontseptsyya patogeneza y pryntsypy terapyy [Ovarian cancer: pathogenesis concept and therapy principles]. *PA Herzen Journal of Oncology*. 2015; 3: 23-32. [Russian]
37. Vartanyan AA. Molekulyarnyye mekhanizmy vaskulogennoy mimikrii pri zlokachestvennykh zabolevaniyakh. Abstr. PhDr. (Med.). M: Rossiyskiy onkologicheskiy nauchnyy tsentr imeni HH Blokhina; 2012. 39 s. [Russian]
38. Vartanyan AA. Alternatyvnoe krovosnabzhenye v kostnom mozge pri onkogematologycheskykh zabolevanyyakh [Supplemental Blood Circulation System in Hematologic Malignancies]. *Klin Onkogematol*. 2014; 7(4): 491-500. [Russian]
39. Kadagidze ZG, Chertkova AI. Immunnaya sistema i rak [Immunity and cancer]. *Practical oncology*. 2016; 17(2): 62-73. [Russian]
40. Haworth KB, Leddon JL, Chen CY, Horwitz EM, Mackall CL, Cripe TP. Going back to class I: MHC and immunotherapies for childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Apr; 62(4): 571-6. PMID: 25524394. PMCID: PMC4339346. https://doi.org/10.1002/pbc.25359
41. Gabrielson A, Wu Y, Wang H, Jiang J, Kallakury B, Gatalica Z, et al. Intratumoral CD3 and CD8 T-cell Densities Associated with Relapse-Free Survival in HCC. *Cancer Immunol Res*. 2016 May; 4(5): 419-30. PMID: 26968206. PMCID: PMC5303359. https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0110
42. Li F, Zhu T, Yue Y, Zhu X, Wang J, Liang L. Preliminary mechanisms of regulating PD-L1 expression in non-small cell lung cancer during the EMT process. *Oncol Rep*. 2018 Aug; 40(2): 775-82. https://doi.org/10.3892/or.2018.6474
43. Quezada SA, Peggs KS. Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. *Br J Cancer*. 2013 Apr 30; 108(8): 1560-5. PMID: 23511566. PMCID: PMC3668483. https://doi.org/10.1038/bjc.2013.117
44. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 2014 Nov 27; 515(7528): 568-71. PMID: 25428505. PMCID: PMC4246418. https://doi.org/10.1038/nature13954
45. Mao Y, Li W, Chen K, Xie Y, Liu Q, Yao M, et al. B7-H1 and B7-H3 are independent predictors of poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2015 Feb 20; 6(5): 3452-61. https://doi.org/10.18632/oncotarget.3097
46. Lyford-Pike S, Peng S, Young GD, Taube JM, Westra WH, Akpeng B, et al. Evidence for a role of the PD-1:PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. 2013 Mar 15; 73(6): 1733-41. PMID: 23288508. PMCID: PMC3602406. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2384
47. Maine CJ, Aziz NH, Chatterjee J, Hayford C, Brewig N, Whilding L, et al. Programmed death ligand-1 over-expression correlates with malignancy and contributes to immune regulation in ovarian cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2014 Mar; 63(3): 215-24. PMID: 24297569. https://doi.org/10.1007/s00262-013-1503-x
48. Miyasato Y, Takashima Y, Takeya H, Yano H, Hayano A, Nakagawa T, et al. The expression of PD-1 ligands and IDO1 by macrophage/microglia in primary central nervous system lymphoma. *J Clin Exp Hematop*. 2018; 58(2): 95-101. PMID: 29998979. PMCID: PMC6413151. https://doi.org/10.3960/jslrt.18001
49. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013 Jul 25; 39(1): 1-10. PMID: 23890059. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.012
50. He J, Huo L, Ma J, Zhao J, Bassett RL, Sun X, et al. Expression of Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) in Posttreatment Primary Inflammatory Breast Cancers and Clinical Implications. *Am J Clin Pathol*. 2018 Feb 17; 149(3): 253-61. PMID: 29425258. PMCID: PMC6322426. https://doi.org/10.1093/ajcp/aqx162
51. Kushlinskii NE, Fridman MV, Morozov AA, Gershtein ES, Kadagidze ZG, Matveev V.B. Sovremennye podkhody k ymmunoterapyy raka pochky [Modern approaches to kidney cancer immunotherapy]. *Cancer Urology*. 2018; 14(2): 54-67. [Russian] https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-2-54-67
52. Samoilenko IV, Demidov LV. Pembrolyzumab v lechenyy metastatycheskoy melanomy [Pembrolizumab in the treatment of metastatic melanoma]. *Medical Council*. 2017; 6: 8-23. [Russian] https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-6-8-23

53. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti -PD-1) in melanoma. *N Engl J Med.* 2013 Jul 11; 369(2): 134-44. PMID: 23724846. PMCID: PMC4126516. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305133
54. Avksentev NA, Frolov MYu, Makarov AS. Farmakoekonomycheskoe yssledovanye prymenenyya pembrolyzumaba y nyvolumaba vo vtoroy lynyy terapyy rasprostranennogo nemelkokletochnogo raka legkogo [Pharmacoeconomic study of pembrolizumab and nivolumab in the second line of therapy of advanced non-small cell lung cancer]. *Effective Pharmacotherapy*. 2019; 15(24): 38-46. [Russian] https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-24-38-46
55. Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy-inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res*. 2012 Dec 15; 18(24): 6580-7. PMID: 23087408. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-1362
56. Ashrafyan LA. Sporadycheskyy rak yaychnykov: veroyatnaya model patogeneza [Sporadic ovarian cancer: probable pathogenesis model]. *Journal of Obstetrics and Female Diseases*. 2012; 61(4): 3-10. [Russian] https://doi.org/10.17816/JOWD6143-10
57. Khvastunov RA, Skrypnykova GV, Usachev AA. Targetnaya terapyya v onkologyy [Target therapy in oncology]. *Lekarstvennyy vestnyk*. 2014; 4(56): 3-10. [Russian]

УДК 616.681-006.6-002.18-091-08

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ (ТАРГЕТНОЙ) ТЕРАПИИ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧКА

Потапов С. Н., Горголь Н. И., Плитень О. Н., Галата Д. И.

Резюме. Несмотря на достижения современной медицины, заболеваемость и смертность при герминогенных опухолях яичка занимают ведущее место среди онкологической патологии у молодых мужчин. Одной из многих причин неудовлетворительных результатов лечения отдельных больных герминогенными опухолями яичка является отсутствие персонализированного подхода, который базируется на исследованиях экспрессии молекулярно-биологических маркеров, определении факторов прогноза и тактики лечения заболевания у конкретного пациента.

Целью исследования было теоретическое обоснование персонализированной (таргетной) терапии герминогенных опухолей яичка на основании изучения молекулярно-биологических маркеров, характеризующих пролиферативно-апоптотические процессы, состояние экстрацеллюлярного матрикса, межклеточную адгезию, опухолевый ангиогенез и иммунологические свойства опухоли.

Исследование выполнено на материале 54 наблюдений герминогенных опухолей яичка. Все опухоли были распределены по типу гистологического строения и в соответствии с pTNM классификацией. Были сформированы группы: «0» (опухоли стадии $T_1N_0S_0$), «1» (опухоли стадий $T_1N_0S_{0-2}$), «2» (опухоли стадий $T_2N_{1-3}S_{0-2}$), «3» (опухоли стадий $T_3N_{1-3}S_{0-2}$), «4» (опухоли стадий $T_{2-3}N_{0-3}S_{0-2}$). По стандартным иммуногистохимическим методикам исследовали экспрессию маркеров, характеризующих пролиферативно-апоптотические процессы (Ki-67, Bax, Bcl-2 и p53), состояние межклеточной адгезии (E-cadherin и β-catenin), экстрацеллюлярного матрикса (MMP-1, MMP-3, MMP-9 и TIMP-1), опухолевый ангиогенез (CD31 и CD34) и иммунологические свойства опухоли (PDL-1).

На основании проведенного исследования экспрессии указанных маркеров в различных гистологических типах герминогенных опухолей яичка и освещенных в научной литературе достижений по тактике таргетной терапии у больных с опухолями других локализаций сделано теоретическое обоснование целесообразности ее проведения у больных герминогенными опухолями яичка. Высказаны соображения, что в таргетной терапии герминогенных опухолей яичка могут быть применены антиангиогенные препараты, препараты, которые блокируют металлопротеиназы и молекулы, отвечающие за деление клеток, а также препараты, стимулирующие апоптоз и удаление мутировавших клеток. Среди перспективных мишеней могут быть и терапевтические антитела, которые активируют противоопухолевый иммунитет.

Исследование экспрессии молекулярно-биологических маркеров является важным для более четкого стадирования онкологического заболевания и прогнозирования выживания больного. Разработка и изучение действия соединений для таргетной терапии герминогенных опухолей яичка является перспективным направлением современной онкологии. Есть надежда, что сочетание данных препаратов с традиционными лекарственными стандартами способно значительно повысить эффективность медикаментозного лечения герминогенных опухолей яичка.

Ключевые слова: герминогенные опухоли яичка, персонализированная (таргетная) терапия.

UDC 616.681-006.6-002.18-091-08

Theoretical Substantiation of Personalized (Target) Therapy of Testicular Germ Cell Tumors

Potapov S. M., Gorgol N. I., Pliten O. M., Halata D. I.

Abstract. Despite the achievements of modern medicine, morbidity and mortality of testicular germ cell tumors stand at the head among oncological pathologies in young men. One of the many reasons of unsatisfactory treatment results in particular patients with testicular germ cell tumors is the lack of personalized approach, which is based on studies of molecular biological markers expression, determination of prognosis factors and treatment tactics.

The purpose of the study was the theoretical justification of personalized (target) therapy of testicular germ cell tumors based on the investigation of molecular biological markers characterizing proliferative and apoptotic processes, the state of extracellular matrix, intercellular adhesion, tumor angiogenesis and immunological properties of the tumor.

Material and methods. The study was performed on 54 observations of testicular germ cell tumors. All tumors were sorted by kind of histological structure and in accordance with the pTNM classification. Following groups were formed: «0» (tumors of the stage $T_1N_0S_0$), «1» (tumors of the stages $T_1N_0S_{0\text{-}2}$), «2» (tumors of the stages $T_2N_{1\text{-}3}S_{0\text{-}2}$), «3» (tumors of the stages $T_3N_{1\text{-}3}S_{0\text{-}2}$), «4» (tumors of the stages $T_{2\text{-}3}N_{0\text{-}3}S_{0\text{-}2}$). According to standard immunohistochemical methods the expression of markers characterizing proliferative and apoptotic processes (Ki-67, Bax, Bcl-2 and p53), the state of intercellular adhesion (E-cadherin and β-catenin), extracellular matrix (MMP-1, MMP-3, MMP-9 and TIMP-1), tumor angiogenesis (CD31 and CD34) and tumor immunological properties (PDL-1) were studied.

Results and discussion. On the basis of performed research of the mentioned markers expression in various histological types of testicular germ cell tumors and described in literature achievements of target therapy tactics in patients with tumors of other localizations, the theoretical substantiation of its expediency in patients with testicular germ cell tumors was made. We suggested that anti-angiogenic drugs, drugs that block metalloproteinases and molecules responsible for cell division, as well as drugs that stimulate apoptosis and remove mutated cells, can be used in target therapy of testicular germ cell tumors. Among the perspective targets may be therapeutic antibodies which activate antitumor immunity.

Conclusion. Investigation of molecular biological markers expression is important for a more efficient staging of cancer and predicting of a patient survival. The elaboration and investigation of the effects of compounds for target therapy of testicular germ cell tumors is a promising area of modern oncology. We believe that combination of mentioned drugs with traditional medicinal standards can significantly increase the effectiveness of testicular germ cell tumors treatment.

Keywords: testicular germ cell tumors, personalized (target) therapy.

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.

Стаття надійшла 13.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.237
УДК 616.211-053.5-055.15:796.07

Сенаторова Г. С. [1]***, Онікієнко О. Л.*** [1]***, Поляков В. В.*** [2]

ОЦІНКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ РЕСПІРАТОРНОЇ СИСТЕМИ У ХЛОПЧИКІВ-СПОРТСМЕНІВ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ

[1]Харківський національний медичний університет, Україна
[2]Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна
alo.khnmu@gmail.com

Зайняття спортом є важливим визначальним показником загального стану здоров'я дітей. Вимірювання дихального газообміну є «золотим стандартом» для визначення аеробної придатності для зайняття спортом, але фізіологічні реакції на фізичні вправи під час росту та розвитку дітей все ще вивчено недосконало, особливо у дітей-спортсменів Метою дослідження було визначення об'ємно-швидкісних характеристики респіраторної системи дітей, які займаються футболом в залежності від тривалості занять.

До дослідження залучено дані 62 дітей чоловічої статі віком 10-11 років, з них 50 дітей відвідували футбольні секції: понад 4 роки (17); від 2 до 4 років (19); менше за 2 роки (14). Контрольну групу склали дані 12 дітей відповідного віку та статі, які не займаються спортом. Проводили антропометричне дослідження: вимірювання росту та маси тіла: дослідження функції зовнішнього дихання методу комп'ютерної пневмотахографії на апараті «Custo-Vit» (Німеччина) та «ХАІ-Медика» (Україна).

Антропометричні показники не мали відмінностей у хлопчиків 10-11 річного віку в залежності від тривалості занять футболом та таких, які не займалися спортом. Показники функції зовнішнього дихання життєва ємкість легень, форсована життєва ємкість легень, об'єм форсованого видиху за 1 секунду, максимальні об'ємні швидкості форсованої життєвої ємкості легень, середні об'ємні швидкості форсованої життєвої ємкості легень у хлопчиків 10-11 віку, що займаються футболом, не відрізняються від хлопчиків відповідного віку, які не займаються спортом. Ознак бронхообструкції за даними спірометрії не виявлено. У дітей-спортсменів, якщо вони займаються футболом навіть менше ніж 2 роки, показники дихального об'єму та хвилинного об'єму дихання збільшені у порівнянні з дітьми, які не займаються спортом, що свідчить на користь швидкої адаптації респіраторної системи у дітей молодшого шкільного віку при заняттях футболом.

У хлопчиків 10-11 віку, які займаються футболом, не визначено ознак бронхообструкції за даними спірометрії. Автори припускають, що у хлопчиків молодшого шкільного віку при заняттях футболом, адаптація респіраторної системи до занять спортом відбувається навіть, якщо дитина тренується менше двох років.

Ключові слова: діти молодшого шкільного віку, футбол, респіраторна система, спірометрія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом комплексної НДР Харківського національного медичного університету МОЗ України, «Медико-біологічні аспекти адаптації дітей із соматичною патологією в сучасних умовах», № держ. реєстрації 0118U000925.

Вступ. Зайняття спортом є важливим визначальним показником загального стану здоров'я дітей. Вимірювання дихального газообміну є «золотим стандартом» для визначення аеробної придатності для зайняття спортом, але фізіологічні реакції на фізичні вправи під час росту та розвитку дітей все ще вивчено недосконало, особливо у дітей-спортсменів [1, 2]. Ще однією актуальною проблемою в розвинених країнах світу залишається проблема смертності під час спортивних змагань [2-3, 4]. За даними Asif IM та співав. (2017), раптова смерть виникає у молодих атлетів з частотою 1 на 50000 на рік [5]. Не зважаючи на те, що раптова серцева смерть в молодому віці досить рідке явище, кожний з таких випадків – трагедія для суспільства та для членів родини, оскільки спортсмени вважаються найбільш здоровою когортою [6]. У 2016 році видано Пропозицію відділу спортивної кардіології Європейської асоціації з серцево-судинної профілактики та реабілітації «Раптова зупинка серця в спорті - необхідність рівномірної реєстрації», в якому зазначено, що існують великі розбіжності щодо захворюваності, методів реєстрації та повідомлених причин раптової зупинки серця / раптової серцевої смерті у

спортсменів Більш того не визначеним є обструкція респіраторної системи у розвитку раптової смерті [7].

На сьогодні в Україні недостатньо накопичено наукових даних щодо особливостей респіраторної системи дітей шкільного віку, які займаються спортом.

Мета дослідження – вивчити об'ємно-швидкісні показники функції зовнішнього дихання у дітей, які займаються футболом в залежності від тривалості занять.

Матеріал та методи дослідження. До дослідження залучено дані 62 дітей чоловічої статі віком 10-11 років. 50 дітей відвідували спеціалізовані дитячо-юнацькі спортивні школи м. Харкова. В залежності від спортивного стажу дітей їх розподілено на групи: 1 група – діти, які займаються футболом понад 4 роки, n=17; 2 група – діти, які займаються футболом від 2 до 4 років, n=19; 3 група – діти, які займаються футболом менше за 2 роки, n=14. Контрольну групу (4 групу) склали дані функції зовнішнього дихання 12 хлопчиків відповідного віку, які не займаються спортом та не мають проблем із станом здоров'я. Оцінка фізичного розвитку включала вимірювання маси тіла (кг) та зросту (см) (терези медичні з ростоміром ВМР-150). Дані, одержані під час вимірювання антропометричних показників, співставляли з даними перцентильного розподілу їх відповідно до вікових періодів згідно чатів росту та маси тіла до віку у хлопчиків Central Desiases Control (ВООЗ) [8].

Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) проводили на базі КНП ХОР «Обласна дитяча клінічна лікарня», м. Харкова за допомогою методу комп'ютерної пневмотахографії на апараті «Custo-Vit» (Німеччина) та «ХАІ-Медика» (Україна) із вимірюванням таких параметрів: ЖЄЛ – життєва ємкість легень (л), ФЖЄЛ – форсована життєва ємкість легень (л), $ОФВ_1$ – об'єм форсованого видиху за 1 сек (л/с); максимальні об'ємні швидкості видиху 25% ($МОШ_{25}$), 50% ($МОШ_{50}$) і 75% ($МОШ_{75}$) ФЖЄЛ; середні об'ємні швидкості видиху (л/с) 25-75% ($СОШ_{25-75}$), 75-85% ($СОШ_{75-85}$) і 75% (МОШ-75) ФЖЄЛ; ДО - дихального об'єму (л) та ХОД - хвилинного об'єму дихання (л/хв).

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 виконувалося з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів. На проведення досліджень була отримана поінформована згода батьків дітей.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичних пакетів Excel for Windows, Statistica 7.0. for Windows. Перевірка виборчих сукупностей на відповідність закону Ґауса виконувалася за допомогою критерію Шапіро-Вілка, яка довела необхідність застосування непараметричних методів. Визначали медіану (Me), верхній та нижній квартилі розподілу. Для порівняння часток використовували метод кутового перетворення з оцінкою F-критерію. Для порівняння вибірок понад двох застосовували непараметричний дисперсійний аналіз Kruskal-Wallis ANOVA [KW]. Для порівняння двох незалежних вибірок використовували непараметричний критерій Mann-Whitney [MW]. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати дослідження. Оскільки ФЗД у дітей залежить від віку, статі, захворювань, та фізичного розвитку дитини, визначили, що жодна дитина не мала хронічних захворювань та гострих захворювань за 3 місяця до дослідження. Маса тіла по групах розподілялася без статистично значущих відмінностей: 1 група – 42 (37,5; 47,5) кг; 2 група – 40 (37,5; 48) кг; 3 група – 42 (38,5; 47,3) кг; 4 група – 38 (35; 42) кг [KW, H=5,29; p =0,1514] так саме, як й зріст: 1 група – 152 (148; 157) см; 2 група – 151 (148; 156) см; 3 група – 152 (148; 160) см; 4 група – 147 (139; 152) см [KW, H=3,80; p =0,2828]. Незважаючи на те, що антропометричні показники у дітей груп спостереження не відрізнялися, та можна стверджувати, що медіани маси тіла та зросту у дітей, які не займалися спортом, мали тенденцію до зниження. В той час, показники маси тіла та зросту всіх дітей відповідали нормальним значенням перцентильного розподілу згідно рекомендаціям Center Diseases Control (ВООЗ) [4].

Характеристика показників ФЗД у дітей груп спостереження наведено в **табл. 1.**

Завдяки застосуванню багатофакторному непараметричному аналізу визначено, що у хлопчиків 10-11 річного віку, які мають різний за тривалістю спортивний стаж, відмінності мають лише дихальний об'єм та залежний від нього показник хвилинного дихального об'єму. Найменші значення були ДО та ХОД були у дітей, які не займалися спортом. За даними показників ФЗД, які вивчали, не визначено ознак бронхіальної обструкції у жодної дитини.

Тому наступним кроком було визначення відмінностей ДО по групах спостереження: 1 та 2 група [MW, p=0,3461], 1 та 3 група [MW, p=0,4682], 1 та 4 група [MW, p=0,0059], 2 та 3 група [MW, p=0,1417], 2 та 4 група [MW, p=0,1405], 3 та 4 група [MW, p=0,0010],

Таку саму відмінність мав показник ХОД по групах спостереження: 1 та 2 група [MW, p=0,8554], 1 та 3 група [MW, p=0,9836], 1 та 4 група [MW,

Таблиця 1 – Показники ФЗД у хлопчиків 10-11-річного віку в залежності від тривалості заняттями футболом та їх порівняння за допомогою багатофакторного аналізу Kruskal-Wallis ANOVA

Показник	1 група n=17	2 група n=19	3 група n=14	4 група n=12	p (KW)
ЖЄЛ, л	2,61 (2,49; 2,92)	2,78 (2,26; 2,91)	2,58 (2,32; 2,88)	2,68 (1,86; 2,82)	0,8609
ФЖЄЛ, л	2,95 (2,65; 3,25)	3,09 (2,82; 3,32)	3,26 (2,95; 3,41)	2,95 (2,77; 3,05)	0,1104
$ОФВ_{1,}$ л/с	2,65 (2,46; 2,95)	2,63 (2,45; 2,93)	2,89 (2,64; 3,05)	2,35 (2,20; 2,59)	0,4066
$МОШ_{25}$, л/с	4,84 (3,96; 5,56)	4,66 (4,15; 5,07)	5,31 (4,52; 5,96)	4,51 (4,10; 4,9)	0,5017
$МОШ_{50}$, л/с	3,16 (3,05; 4,06)	3,41 (2,86; 4,06)	4,15 (3,47; 4,53)	3,59 (2,69; 3,95)	0,2780
$МОШ_{75}$, л/с	1,82 (1,53; 2,46)	1,75 (0,93; 2,28)	1,93 (1,75; 2,42)	1,53 (1,43; 1,77)	0,3137
$СОШ_{25-75}$, л/с	3,03 (2,80;3,70)	3, 0 (2,23; 3,49)	3,56 (3,05; 3,76)	2,88 (2,54;3,17)	0,2614
$СОШ_{75-85}$, л/с	1,41 (1,29; 2,21)	1,47 (0,81; 1,90)	1,6 (1,39; 1,97)	1,31 (1,19; 1,36)	0,2729
ДО, л	0,504 (0,403;0,592)	0,504 (0,403;0,592)	0,519 (0,450;0,621)	0,387 (0,353;0,422)	0,0134
ХОД, л/хв	10,70 (9,76; 12,07)	10,80 (8,77; 12,20)	10,50 (8,80;13,60)	7,85 (7,59;8,42)	0,0075

p=0,0012], 2 та 3 група [MW, p=0,9284], 2 та 4 група [MW, p=0,0074], 3 та 4 група [MW, p=0,0016].

Отримані дані дають підставу вважати, що показники ДО та ХОД були вище у хлопчиків, які займаються футболом у порівнянні з хлопчиками відповідного віку, які не займаються спортом, навіть якщо вони займаються короткий час – до двох років.

Обговорення отриманих результатів. Показники ФЗД, які рекомендовані як нормативні Американським торакальним товариством / Європейським респіраторним товариством (ATS/ERS) для загальної популяції, не можуть бути застосованими в популяції спортсмені [9, 10]. Хоча добре відомо, що фізичні навантаження можуть впливати на об'єм легенів, але вплив спортивної активності на показники тестування легеневої функції ніколи не досліджували [11]. В 2016 році опубліковані дані дослідження, в якому вивчали відмінності функціональних дихальних параметрів у спортсменів різних видах спорту шляхом вимірювання об'ємів легенів та впливу факторів, які найбільше впливають на дихальну функцію. Але це дослідження на відміну від нашого включало чоловіків 18-35 річного віку. Автори дійшли висновку, що незважаючи на те, що всі антропометричні характеристики суттєво відрізнялися між групами, вони корелювали з дихальними параметрами та участь у спорті пов'язана з дихальною адаптацією, а ступінь адаптації залежить від виду діяльності. Витривалі спортсмени мають більший об'єм легенів порівняно зі спортом майстерності, змішаного та силового спорту.

Ще одне дослідження спірометричних показників у 150 спортсменів атлетів чоловічої статі із середнім віком 21 рік показало, що вид спорту, має значний вплив на фізіологічну адаптацію дихальної системи. Ці знання особливо важливі, коли спортсмени мають дихальні симптоми, такі як задишка, кашель та хрипи. Оскільки лікарі спортивної медицини використовують референтні значення для спірометричних параметрів, ризик обмеження тяжкості рестриктивного захворювання або обструкції дихальних шляхів може бути більшим саме для спортсменів [12].

Інше проблема, яка вивчається в останні року – це вплив фізичного навантаження на розвиток бронхіальної астми та розвиток такого стану, як бронхоспазм, індукований фізичним навантаженням [13,14]

Але інше дослідження KOALA, яке вивчало зв'язок між фізичними навантаженнями та розвитком бронхіальної астми у 838 дітей віком 5-10 років з визначенням $ОФВ_1$ та ЖЄЛ, довело, що фізичні навантаження в ранньому шкільному віці не були пов'язані з повідомленням про розвиток астми в подальшому житті. Однак результати легеневої функції показали, що час сидячої активності асоціювався із зниженням $ОВФ_1$ та ЖЄЛ. Незважаючи на те, що це перше лонгітудінальне дослідження з об'єктивно вимірюваною фізичною активністю та функцією легенів, воно потребує реплікації на інших популяційних групах дітей [15].

Отже наше дослідження відрізняється тим, що вивчалися показники ФЗД у дітей молодшого

шкільного віку чоловічої статі віком 10-11 років, які займаються одним видом спорту - футболом різним терміном.

Висновки

1. У хлопчиків 10-11 віку, які займаються футболом, не визначено ознак обструктивних та рестриктивних порушень за даними спірометрії.
2. Показники функції зовнішнього дихання життєва ємкість легень, форсована життєва ємкість легень, об'єм форсованого видиху за 1 секунду, максимальні об'ємні швидкості видиху, середні об'ємні швидкості видиху в хлопчиків 10-11 віку, що займаються футболом не відрізняються від хлопчиків відповідного віку, які не займаються спортом.
3. У хлопчиків 10-11 віку, що займаються футболом навіть менше ніж 2 роки показники дихального об'єму та хвилинного об'єму дихання збільшені у порівнянні з дітьми, які не займаються спортом, що свідчить на користь формування адаптивних реакцій патерну дихання у дітей молодшого шкільного віку при заняттях футболом.

Перспективи подальших досліджень Вивчення адаптації респіраторної системи спортсменів різних видів спорту є актуальною проблемою і предметом подальших досліджень і дискусій особливо у дитячому віці. Перспективами є визначення впливу різних фізичних навантажень, різних видів спорту, на респіраторну систему в залежності від віку дітей. Перспективним є визначення прогностичних критеріїв формування патологічних змін з боку серцево-судинної та дихальної систем в спортсменів.

References

1. Takken T, Bongers BC, van Brussel M, Haapala EA, Hulzebos EHJ. Cardiopulmonary Exercise Testing in Pediatrics. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14(1): 123-8. doi: 10.1513/AnnalsATS.201611-912FR
2. Maron BJ, Levine BD, Washington RL, Baggish AL, Kovacs RJ, Maron MS. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes with Cardiovascular Abnormalities: Task Force 2: Preparticipation Screening for Cardiovascular Disease in Competitive Athletes: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2015; 132: e267.
3. Bergman AB, Stamm SJ. The morbidity of cardiac nondisease in schoolchildren. *N Engl J Med*. 1967; 276: 1008.
4. Campbell RM, Berger S. Preventing pediatric sudden cardiac death: where do we start? *Pediatrics.* 2006; 118: 802.
5. Asif IM, Harmon KG. Incidence and Etiology of Sudden Cardiac Death: New Updates for Athletic Departments. *Sports Health*. 2017; 9(3): 268-79. doi: 10.1177/1941738117694153
6. Luong MW, Morrison BN, Lithwick DJ, Isserow S, Heilbron B, Krahn AD. Sudden cardiac death in young competitive athletes. *BCMJ.* 2016: 58(3): 138-44.
7. Solberg EE, Borjesson M, Sharma S, Papadakis M, Wilhelm M, Drezner JA, et al; Sport Cardiology Section of the EACPR of the ESC. Sudden cardiac arrest in sports - need for uniform registration: A Position Paper from the Sport Cardiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23(6): 657-67. doi: 10.1177/2047487315599891
8. Center Diseases Control [digital resource]. Available from: https://www.cdc.gov/growthcharts/data/
9. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2009; 200(8). Available from: https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201908-1590ST
10. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26: 319–38.
11. Lazovic B, Mazic S, Suzic-Lazic J, Djelic M, Djordjevic-Saranovic S, Durmic T, et al. Respiratory adaptations in different types of sport. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19(12): 2269-74.
12. Durmic T, Lazovic B, Djelic M, Lazic JS, Zikic D, Zugic V, et al. Sport-specific influences on respiratory patterns in elite athletes. *J Bras Pneumol.* 2015; 41(6): 516-22. doi: 10.1590/S1806-37562015000000050
13. Zeiger J, Weiler JM. Special Considerations and Perspectives for Exercise-Induced Bronchoconstriction (EIB) in Olympic and Other Elite Athletes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 29: S2213-2198(20)30099-4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.01.041
14. McNarry MA, Winn CON, Davies GA, Eddolls WTB, Mackintosh KA. Effect of High-Intensity Training and Asthma on the V[Combining Dot Above]O2 Kinetics of Adolescents. *Med Sci Sports Exerc*. 2020. doi: 10.1249/MSS.0000000000002270
15. Eijkemans M, Mommers M, Remmers T, Draaisma JMT, Prins MH, Thijs C. Physical activity and asthma development in childhood: Prospective birth cohort study. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55(1): 76-82. doi: 10.1002/ppul.24531

УДК 616.211-053.5-055.15:796.07

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У МАЛЬЧИКОВ-СПОРТСМЕНОВ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Сенаторова А. С., Оникиенко А. Л., Поляков В. В.

Резюме. Занятия спортом является важным определяющим показателем общего состояния здоровья детей. Измерения дыхательного газообмена является «золотым стандартом» для определения аэробной пригодности для занятия спортом, но физиологические реакции на физические упражнения во время роста и развития детей все еще недостаточно изучены, особенно у детей-спортсменов.

Целью исследования было определение объемно-скоростных характеристик респираторной системы детей, занимающихся футболом в зависимости от продолжительности занятий.

В исследование включены данные 62 детей мужского пола в возрасте 10-11 лет, из них 50 детей посещали футбольные секции: более 4 лет (17); от 2 до 4 лет (19); меньше 2 лет (14). Контрольную группу составили данные 12 детей соответствующего возраста и пола, не занимающихся спортом. Проводили антропометрические исследования: измерение роста и массы тела; исследование функции внешнего дыхания методом компьютерной пневмотахографии на аппарате «Custo-Vit» (Германия) и «ХАИ-Медика» (Украина).

Антропометрические показатели не имели различий у мальчиков 10-11 летнего возраста в зависимости от продолжительности занятий футболом и таких, которые не занимались спортом. Показатели функции внешнего дыхания жизненная емкость легких, форсированная жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за 1 секунду, максимальные объемные скорости форсированной жизненной емкости легких, средние объемные скорости форсированной жизненной емкости легких у мальчиков 10-11 лет, занимающихся футболом, не отличаются от мальчиков соответствующего возраста, не занимающихся спортом. Признаков бронхообструкции по данным спирометрии не обнаружено. У детей-спортсменов, если они занимаются футболом даже менее 2 лет, показатели дыхательного объема и минутного объема дыхания увеличены по сравнению с детьми, которые не занимаются спортом, что свидетельствует в пользу быстрой адаптации респираторной системы у детей младшего школьного возраста при занятиях футболом.

У мальчиков 10-11 лет, которые занимаются футболом не выявлены признаки бронхообструкции по данным спирометрии. Авторы предполагают, что у мальчиков младшего школьного возраста при занятиях футболом, адаптация респираторной системы к занятиям спортом происходит быстро, даже если ребенок тренируется меньше двух лет.

Ключевые слова: дети младшего школьного возраста, футбол, респираторная система, спирометрия.

UDC 616.211-053.5-055.15:796.07

Assessment of the Functional State of Respiratory System in Sportsmen of Young School Age

Senatorova G. S., Onikiienko O. L., Polyakov V. V.

Abstract. Playing sports is an important determinant of the overall children's health. Respiratory gas measurement is the "gold standard" for determining aerobic eligibility for sports, but physiological responses to exercise during growth and development of children haven't been studied thoroughly, especially in young athletes.

The purpose of the study was to determine the volumetric-velocity characteristics of the respiratory system of children engaged in football, depending on the duration of training.

Material and methods. The study included data from 62 male children aged 10-11 years, 50 children of them attended football sections for more than 4 years (17); from 2 to 4 years (19); less than 2 years (14). The control group consisted of 12 children of the same age and sex who do not play sports. We performed anthropometric evaluation that included height and weight measurement. The pulmonary function test was performed with spirometers "Custo-Vit" (Germany) and "XAI-Medica" (Ukraine). Statistical analysis was performed with nonparametric tests Kruskal-Wallis ANOVA and Mann-Whitney.

Results and discussion. The results of anthropometric assessments had no significant difference in boys who play football regardless of sport activity duration and those who were not involved in sport. When we compared 10-11-year-old football players and non-athletes of the same age, we noted that pulmonary function test results (vital capacity, forced vital capacity, forced expiratory volume in 1 second, maximal expiratory flows) did not show any significant change. Sings of bronchial obstruction were not found in both groups. The values of tidal volume and minute respiratory volume were lower in not-athletes compared to football players, despite the

duration of sport activity (even if it was less than two years). This fact may be the evidence of fast respiratory system adaptation in boys of middle childhood during football training. 10-11 years old boys involved in football training had no signs of bronchial obstruction according to the pulmonary function test. Authors presume that the respiratory system adaptation to a physical activity in children of middle childhood period occurs during a short time period since those who have been training for less than two years demonstrate such adaptation.

Conclusion. The study of respiratory system adaptation in athletes involved in different kinds of sport activity is the subject of further research and discussion, especially in childhood. The perspectives are to determine the effect of different physical activities, different types of sport on the respiratory system, depending on the age of children. It is promising to determine the prognostic criteria for the formation of pathological changes of the cardiovascular and respiratory systems in athletes.

Keywords: young children, football, respiratory system, spirometry.

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.

Стаття надійшла 10.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.243
УДК 616.12-009.72-036.11-008.6-083.98:614.2

Сідь Є. В.

АНАЛІЗ ЯКОСТІ НАДАННЯ ЕКСТРЕНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ НА ДОГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПІ

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», Україна

sidzenek@gmail.com

Високий рівень летальності при гострому коронарному синдромі стимулює до аналізу якості екстреної медичної допомоги на догоспітальному етапі, з метою попередження виникнення конфліктних ситуацій, підвищення кваліфікації виїзного персоналу бригад швидкої медичної допомоги, а також поліпшення медичне забезпечення лікувального процесу.

Мета дослідження – проаналізувати якість надання екстреної медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом на догоспітальному етапі.

В основу дослідження покладені дані, які були отримані під час комплексного обстеження і динамічного спостереження 280 пацієнтів зі стабільним підйомом сегмента ST і 91 – без підйому сегмента ST. Вибірка пацієнтів проводилася в період з 2015 по лютий 2018 рр. Була оцінена ефективність наданої медичної допомоги: призначення препарату за протоколом – 1 бал, не призначення – 0 балів, при застосуванні нерекомендованих втручань у пацієнтів з гострим коронарним синдромом, підсумовували 1 бал за кожне недоцільне призначення.

За часом звернення від початку клінічних проявів захворювання групи хворих з гострим коронарним синдромом були співставні. Призначення нітрогліцерину, ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю не мало достовірної відмінності, тоді як β-адреноблокатор достовірно призначався частішу в групі STEMI 151 (53,9 %) пацієнта проти 28 (30,8%) осіб у групі NSTEMI (p <0,05). Достовірно наркотичний анальгетик призначався частіше в групі STEMI 249 (88,9 %) осіб проти 61 (67,0 %) пацієнта в групі NSTEMI (p <0,05), що найімовірніше пояснюється клінічним проявом гострого коронарного синдрому у обстежених хворих. Ангінозний біль достовірно переважав у групі STEMI – 263 (93,9 %) осіб проти 76 (83,5 %) пацієнтів у групі NSTEMI (p <0,05).

Необхідна розробка моделі оцінки якості екстреної медичної допомоги, що враховує, як алгоритм надання допомоги, так і нерекомендовані втручання у пацієнтів з гострим коронарним синдромом.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, гострий коронарний синдром, якість надання медичної допомоги, догоспітальний етап.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри медицини невідкладних станів ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» «Ранні маркери первинних та предиктори повторних серцево-судинних ускладнень у хворих на ішемічну хворобу серця при гострому коронарному синдромі», № держ. реєстрації 0117U004410. У рамках зазначеної теми автором проведено аналіз якості надання екстреної медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом на догоспітальному етапі.

Вступ. Незважаючи на значні досягнення сучасної кардіології в удосконаленні лікування хворих з ІХС, її клінічна форма – гострий коронарний синдром (ГКС) залишається однією з найсерйозніших медико-соціальних проблем, так як, асоційована зі значним ризиком несприятливого результату. Підвищений інтерес дослідників до даної проблеми веде до розширення знань по даному патологічному стану, зміни парадигми ведення пацієнтів, що згодом призводить до оновлення алгоритмів лікування хворих з гострою коронарною патологією [1, 2].

Термін гострий інфаркт міокарда (ГІМ) використовують при доведеності факту пошкодження міокарда та при наявності клінічних проявів його некрозу. Сучасні консенсуси Європейського товариства кардіологів містять рекомендації з діагностики як STEMI (ST-segment elevation myocardial infarction) так і NSTEMI (non ST-segment elevation myocardial infarction) варіантів гострого інфаркту міокарда. На основі цих рекомендацій створюються національні накази і протоколи ведення пацієнтів [3, 4].

Актуальною проблемою є надання екстреної медичної допомоги (ЕМД) на до госпітальному етапі, оскільки правова відповідальність медичних працівників швидкої медичної допомоги (ШМД) є однією з найскладніших проблем в системі охорони здоров'я. Високий рівень летальності при ГІМ

стимулює до аналізу якості медичної допомоги на всіх етапах лікувального процесу. Особливо важливим є визначення наданої ЕМД на догоспітальному етапі, як з метою підвищення кваліфікації медичних працівників, так і поліпшення медичного забезпечення лікувального процесу [5, 6].

На сьогодні оцінка якості ЕМД є необхідністю, це однин із компонентів визначення ефективності впровадження протоколів лікування пацієнтів. Великою потребою на сьогодні є забезпечення якості медичних послуг, що спонукає до всебічного систематичного аналізу наданої ЕМД та проведення відповідних досліджень. Останні тенденції у системі охорони здоров'я України визначають необхідність всебічної оцінки якості надання ЕМД пацієнтам з ГКС на догоспітальному етапі, що визначило мету даного дослідження [7, 8].

Мета дослідження – проаналізувати якість надання екстреної медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом на догоспітальному етапі.

Матеріал та методи дослідження. В основу дослідження покладені дані, які були отримані під час комплексного обстеження 280 пацієнтів зі стабільним підйомом сегмента ST (STEMI) та 91 – без підйому сегмента ST (NSTEMI). Вибірка пацієнтів проводилася у період з 2015 по лютий 2018 рр., хворі були доставлені бригадами швидкої медичної допомоги у приймально-діагностичне відділення КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради. Всі обстежені особи були порівнянні за віком, соціальним статусом і статтю (співвідношення чоловіків і жінок становило 4 до 1).

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. Для участі у дослідженні пацієнти підписували форму «Добровільної інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні».

Скринінг і розподіл хворих на групи. Всі хворі були ретельно обстежені на відповідність критеріям включення / виключення:

Критерії включення в дослідження: пацієнти чоловічої і жіночої статі від 46 до 75 років; для жінок постменопаузальний період більше 1 року; наявність ГКС у перші 12 годин від початку захворювання; інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: атріовентрикулярна блокада II-III ступеня; постійна форма фібриляції передсердь; виявлення вроджених і набутих гемодинамічно значущих вад серця; хронічна серцева недостатність III стадії; виявлена аневризма лівого шлуночка; декомпенсована супутня патологія; гострі запальні захворювання або загострення хронічних; аортокоронарне шунтування в анамнезі; онкологічні захворювання.

Верифікацію діагнозів STEMI і NSTEMI проводили на підставі загальноприйнятих діагностичних критеріїв [9]. Розподіл хворих на групи проводили після встановлення відповідності хворих щодо критеріїв включення / виключення дослідження залежно від наявності елевації сегмента ST:

- у першу групу увійшли 280 хворих зі STEMI (медіана віку склала 60,0 [53,0 ; 64,0] року);
- другу – 91 пацієнт з NSTEMI (медіана віку склала 61,0 [56,0 ; 66,0] років);

Лікування хворих на догоспітальному етапі. Оцінку якості надання екстреної медичної допомоги хворим зі STEMI проводили відповідно до протоколу наказу № 455 Міністерства охорони здоров'я України від 02.07.2014 року та пацієнтам з NSTEMI у відповідності до наказу № 164 Міністерства охорони здоров'я України від 03.03.2016 року [10, 11].

Оцінку лікування проводили за наступними пунктами протоколу ЕМД: визначення сатурації крові; забезпечення надійного венозного доступу катетером для в/в пункції; призначення нітрогліцерину у аерозолі (1-2 дози або 0,4-0,8 мг); застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) розжувавши 160-325 мг; застосування клопідогрелю 300 мг всередину ; призначення β-адреноблокатору; наркотичного анальгетика; антикоагулянту. Виконання пункту протоколу +1 бал, не виконання – 0 балів. Оцінювали також нерекомендоване втручання у пацієнтів: знеболювання комбінацією метамізолу натрію з дифенгідраміном внутрішньом'язово. При застосуванні нерекомендованих втручань у пацієнтів підсумували +1 бал за кожне недоцільне призначення.

Статистична обробка отриманих результатів. Статистичну обробку отриманих даних здійснювали на персональній електронній обчислювальній машині з використанням пакету прикладних програм PSPP (version 1.0.1, GNU Project, 1998-2017, ліцензія GNU GPL). Для кількісних даних проводили визначення розподілу застосовуючи критерій Шапіро-Уїлка. Враховуючи, що більшість досліджуваних вибірок мала розподіл відмінний від нормального дані представлені у вигляді медіани та міжквартильного розмаху - Me [Q_{25}-Q_{75}].

Обробку кількісних даних здійснювали непараметричними або параметричними методами у залежності від розподілу. При розподілі, відмінному від нормального, якщо порівнювали дві незалежні

вибірки, то використовували метод Манна-Уітні (U-критерій). При параметричному розподілі, якщо порівнювали дві незалежні вибірки застосовували критерій Стьюдента (t-критерій). При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значущості (p) нижче 0,05.

Якісні дані описували показниками частоти зустрічаємості. Дані містять кількість пацієнтів (n) та частку від загальної кількості пацієнтів (%). Порівняння цих показників здійснювали з використанням точного двостороннього критерію χ^2 для таблиць 2x2.

Результати дослідження. Гострий коронарний синдромом розвивається стрімко, і на звернення за екстреною медичною допомогою у хворого іноді є лише лічені хвилини. Час від початку клінічних проявів у подальшому визначає лікувальну тактику для пацієнта. Медіана часу звернення хворих зі STEMI склала 210,0 [125,0-387,5] хвилин і не мала достовірної різниці зі значенням 215,0 [115,0-345,0] хвилин у групі NSTEMI, (p >0,05). За часом звернення від початку клінічних проявів захворювання групи хворих були порівнянні.

Направлення на госпіталізацію хворих з гострим коронарним синдромом у спеціалізований стаціонар може відбуватися трьома шляхами: при зверненні до швидкої медичної допомоги, звернення до непрофільного лікувального закладу з подальшим задіянням санавіації та звернення до центру первинної медико-санітарної допомоги (ЦПМСД). Направлення на госпіталізацію хворих представлено у **таблиці 1**.

Таблиця 1 – Направлення на госпіталізацію хворих

Направлення від	STEMI (n = 280)		NSTEMI (n = 91)	
	Кількість пацієнтів	%	Кількість пацієнтів	%
ШМД	152	54,2 %	40	43,9 %
p-рівень	χ^2, p = 0,11			
Санавіація	106	37,9 %	24	26,4 %
p-рівень	χ^2, p = 0,06			
ЦПМСД	22	7,9 %	27	29,7 %
p-рівень	χ^2, p < 0,001			

Частка звернення пацієнтів групи STEMI за ЕМД була наступною: до ШМД – 152 (54,2 %), звернення до непрофільного лікувального закладу з подальшим задіянням санавіації – 106 (37,9 %), до ЦПМСД - 22 (7,9 %). У групі пацієнтів з NSTEMI був наступний розподіл звернень: до ШМД – 40 (43,9 %), звернення до непрофільного лікувального з подальшим викликом санавіації – 24 (26,4 %), до ЦПМСД – 27 (29,7 %). Не було виявлено достовірних відмінностей між групами STEMI та NSTEMI за часткою звернення пацієнтів до ШМД та до непрофільного лікувального закладу (p > 0,05), тоді, як звернення до ЦПМСД було достовірно більш частим у хворих з NSTEMI, (p < 0,05).

Підсумували бали за протоколом ЕМД, при цьому розраховували частку призначень від кількості пацієнтів. Отримані результати представлені в **таблиці 2**.

Таблиця 2 – Надання екстреної медичної допомоги хворим на догоспітальному етапі (n = 371)

Призначення за протоколом	STEMI (n = 280)		NSTEMI (n = 91)		p-рівень
	1		2		
	n	%	n	%	
Визначення SpO_2	190	67,9 %	71	78,0 %	χ^2, p = 0,07
Венозний доступ	215	76,8 %	38	41,8 %	χ^2, p < 0,001
Нітрогліцерин	218	77,9 %	64	70,3 %	χ^2, p = 0,14
АСК	267	95,4 %	87	95,6 %	χ^2, p = 0,92
Клопідогрель	189	67,5 %	53	58,2 %	χ^2, p = 0,92
β-адреноблокатор	151	53,9 %	28	30,8 %	χ^2, p < 0,001
Наркотичний анальгетик	249	88,9 %	61	67,0 %	χ^2, p < 0,001
Антикоагулянт	245	87,5 %	68	74,7 %	χ^2, p = 0,004

У групі STEMI визначення SpO_2 було виконано у 190 (67,9 %) пацієнтів і не мало достовірної різниці з групою NSTEMI за кількістю досліджень 71 (78,0 %) хворого (p > 0,05). Установка венозного катетера достовірно відзначалась більш частіше у групі STEMI ніж у групі NSTEMI – 215 (76,8 %) проти 38 (41,8 %) відповідно, (p < 0,05).

Призначення нітрогліцерину, АСК і клопідогрелю не мало достовірної відмінності, тоді як β-адреноблокатор достовірно призначався частішу у групі STEMI 151 (53,9 %) пацієнта проти 28 (30,8 %) осіб у групі NSTEMI (p < 0,05). Застосування антикоагулянту достовірно відзначалась більш частіше у групі STEMI ніж у групі NSTEMI 245 (87,5 %) осіб проти 68 (74,7 %) пацієнтів відповідно, (p <0,05). Достовірно наркотичний анальгетик призначався частішу у групі STEMI 249 (88,9 %) осіб проти 61 (67,0 %) пацієнта у групі NSTEMI (p <0,05), що найімовірніше пояснюється клінічним проявом ГКС у обстежених хворих. Ангінозний біль достовірно переважав у групі STEMI – 263 (93,9 %) осіб проти 76 (83,5 %) пацієнтів у групі NSTEMI (p < 0,05).

Слід зазначити, що введення комбінації метамізолу натрію з дифенгідраміном гідрохлориду внутрішньом'язово було застосовано у 34 (12,1 %) випадках у групі STEMI та у – 5 (5,5 %) у групі

NSTEMI і не досягало рівня статистичної значущості (p >0,05). Таким чином, застосування нерекомендованих втручань у пацієнтів обох груп було зіставленим.

Обговорення отриманих результатів. Оцінка якості надання медичної допомоги є важливою складовою медичних послуг. Ключовим механізмом для покращення медичної допомоги у сучасних умовах є адаптація системи охорони здоров'я у відповідності до міжнародних стандартів [12].

За даними K.A. Eagle et al. дотримання протоколу надання допомоги за стандартизованими керівництвами значно знижує смертність хворими з гострим інфарктом міокарда. Автори також повідомили, що це знижує вартість медичного обслуговування [13].

Імплементація в практику ШМД надання екстреної медичної допомоги при ГКС згідно сучасних науково-обґрунтованих рекомендацій складний процес, на який впливають різні фактори. Важливим для впровадження рекомендацій є навчання та тренування усіх лікарів первинної ланки, які надають допомогу хворим з ГКС [14].

Результати дослідження показують якість ЕМД у реальній клінічній практиці, що є важливим компонентом для подальшого підвищення фаху персоналу виїзних бригад ШМД. Також отримані дані вказують на недостатнє забезпечення медикаментами центрів первинної медико-санітарної допомоги, що потребую вдосконалення спадкоємності при наданні ЕМД хворим з ГКС.

Вдосконалення логістики і покращення лікування пацієнтів з ГКС на догоспітальному етапі, враховуючи соціально-економічні проблеми населення, повинно бути пріоритетними напрямками науково-го пошуку. Створення і рутинне використання національних і регіональних регістрів ГКС допоможе об'єктивізації статистичної обробки випадків цього захворювання, а також надасть змогу оцінювати ефективність наданої ЕМД на догоспітальному етапі [15].

Таким чином, розробка моделі оцінки якості ЕМД є важливим напрямком наукового пошуку. Отримані результати можуть бути основою для подальших досліджень і розробки оптимальної моделі оцінки якості ЕМД пацієнтам з гострим коронарним синдромом на догоспітальному етапі.

Висновки

1. Звернення до ЦПМСД було достовірно більш частим у хворих з NSTEMI, що обумовлено клінічним перебігом захворювання.
2. Відзначається достовірно більш якісне виконання протоколу надання ЕМД на догоспітальному етапі пацієнтам зі STEMI у порівнянні з NSTEMI за пунктами: забезпечення венозного доступу, призначення β-адреноблокатора, наркотичного анальгетика та антикоагулянту.
3. Застосування нерекомендованих втручань у пацієнтів обох груп було порівнянним.

Перспективи подальших досліджень. Система надання ЕМД на догоспітальному етапі потребує розробки оптимальної моделі оцінки якості медичної допомоги. Потрібні подальші дослідження щодо виявлення дефектів ЕМД та оцінки їх впливу на лікування пацієнтів з ГКС. Представляє інтерес оцінка показників якості ЕМД в динаміці, що дозволить не тільки аналізувати рівень наданої допомоги, але і в подальшому дозволить підвищити кваліфікацію виїзних бригад швидкої медичної допомоги, а також поліпшити медичне забезпечення лікувального процесу.

References

1. Andersson HB, Pedersen F, Engstrøm T, Helqvist S, Jensen MK, Jørgensen E, et al. Long-term survival and causes of death in patients with ST-elevation acute coronary syndrome without obstructive coronary artery disease. *European heart journal*. 2017; 39(2): 102-10.
2. Alabas OA, Jernberg T, Pujades-Rodriguez M, Rutherford MJ, West RM, Hall M, et al. Statistics on mortality following acute myocardial infarction in 842 897 Europeans. *Cardiovascular Research*. 2020; 116(1): 149-57.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2017; 39(2): 119-77.
4. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal.* 2016; 37(3): 267-315.
5. Pazynych LM, Sytenko OR, Smyrnova TM. Pytannya funktsionuvannya ta orhanizatsiyi systemy ekstrenoi medychnoi dopomohy v Ukraini [Issues of functioning and organization of the emergency medical care system in Ukraine]. *Visnyk sotsialnoi hihiyeny ta orhanizatsiyi okhorony zdorov'ya Ukrainy*. 2018; 3: 22-8. [Ukrainian]
6. Klymenyuk VP, Ocheredko OM, Chereshnyuk HS, ta in. Udoskonalennya medychnoho obsluhovuvannya patsiyentiv z hostrym koronarnym syndromom yak skladovoi medychnoi reformy u Vinnytskiy oblasti [Improvement of medical care for patients with acute coronary syndrome as a component of medical reform in Vinnytsia region]. *Ukraina. Zdorov'ya natsiyi*. 2017; 3: 127-33. [Ukrainian]

7. Kerner T, Schmidbauer W, Tietz M, Marung H, Genzwuerker HV. Use of checklists improves the quality and safety of prehospital emergency care. *European Journal of Emergency Medicine*. 2017; 24(2): 114-9.
8. Smiyanov VA. Problemy zabezpechennya yakosti medychnoi dopomohy v systemi okhorony zdorov'ya Ukrainy [Problems of quality assurance of medical care in the health care system of Ukraine]. *Aktualni problemy klinichnoi ta profilaktychnoi medytsyny*. 2018; 2(1): 5-10. [Ukrainian]
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *European heart journal*. 2018; 40(3): 237-69.
10. *Nakaz № 455 MOZ Ukrainy vid 02.07.2014*. Unifikovanyi klinichnyi protokol ekstrenoi, pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy ta medychnoi reabilitatsiyi "Hostryi koronarnyi syndrom z elevatsiyeyu sehmenta ST" [Unified clinical protocol for emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation "Acute coronary syndrome with ST segment elevation"]. K: DSMPDP "Derzh. eksp. tsentr MOZ Ukrainy"; 2014. 92 p. [Ukrainian]
11. *Nakaz № 164 MOZ Ukrainy vid 03.03.2016*. Unifikovanyi klinichnyi protokol ekstrenoi, pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy ta medychnoi reabilitatsiyi "Hostryi koronarnyi syndrom bez elevatsiyi sehmenta ST" [Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation "Acute coronary syndrome without ST segment elevation"]. K: DSMPDP "Derzh. eksp. tsentr MOZ Ukrainy"; 2016. 79 p. [Ukrainian]
12. Estuardo VAKh, Estuardo VAA. Kachestvo meditsinskoy pomoshchi i standarty segodnya [Quality of care and standards today]. *Problemy standartizatsii v zdravookhranenii*. 2018; 1-2: 3-8. [Russian]
13. Eagle KA, Montoye CK, Riba AL, DeFranco AC, Parrish R, Skorcz S, et al. Guideline-based standardized care is associated with substantially lower mortality in medicare patients with acute myocardial infarction: the American College of Cardiology's Guidelines Applied in Practice (GAP) Projects in Michigan. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 46(7): 1242-8.
14. Fishe JN, Crowe RP, Cash RE, Nudell NG, Martin-Gill C, Richards CT. Implementing prehospital evidence-based guidelines: a systematic literature review. *Prehospital Emergency Care*. 2018; 22(4): 511-9.
15. Dyachuk DD, Kolomoyets MYu, Kravchenko AM, ta in. Problemni aspekty diahnostyky ta likuvannya hostroho koronarnoho syndromu na suchasnomu etapi. Okremi rezultaty vosmyrichnoho lokalnoho vidomchoho reyestru patsiyentiv, yaki perenesly hostryi infarkt miokarda [Problematic aspects of diagnosis and treatment of acute coronary syndrome at the present stage. Separate results from an eight-year local departmental registry of patients with acute myocardial infarction]. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna*. 2018; 1: 6-15. [Ukrainian]

УДК 616.12-009.72-036.11-008.6-083.98:614.2

АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Сидь Е. В.

Резюме. Высокий уровень летальности при остром коронарном синдроме стимулирует к анализу качества экстренной медицинской помощи на догоспитальном этапе, с целью предупреждения возникновения конфликтных ситуаций, повышения квалификации выездного персонала бригад скорой медицинской помощи, а также улучшения медицинское обеспечение лечебного процесса.

Цель исследования – проанализировать качество оказания экстренной медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом на догоспитальном этапе.

В основу исследования положены данные, которые были получены во время комплексного обследования и динамического наблюдения 280 пациентов со стабильным подъемом сегмента ST и 91 – без подъема сегмента ST. Выборка пациентов проводилась в период с 2015 по февраль 2018 гг. Была оценена эффективность оказываемой медицинской помощи: назначение препарата по протоколу – 1 балл, не назначение – 0 баллов, при применении нерекомендованных вмешательств у пациентов с острым коронарным синдромом, суммировали 1 балл за каждое нецелесообразное назначение.

По времени обращения от начала клинических проявлений заболевания группы больных с острым коронарным синдромом были сопоставимы. Назначение нитроглицерина, ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля не имело достоверного различия, тогда, как β-адреноблокатор достоверно назначался более чаще в группе STEMI 151 (53,9 %) пациента против 28 (30,8%) лиц в группе NSTEMI ($p < 0,05$). Достоверно наркотический анальгетик назначался чаще в группе STEMI 249 (88,9 %) лиц против 61 (67,0 %) пациента в группе NSTEMI ($p < 0,05$), что вероятнее всего объясняется клиническим проявлением острого коронарного синдрома у обследованных больных. Ангинозная боль достоверно преобладала в группе STEMI – 263 (93,9 %) человек против 76 (83,5 %) пациентов в группе NSTEMI ($p < 0,05$).

Необходима разработка модели оценки качества экстренной медицинской помощи учитывающей, как алгоритм оказания помощи, так и нерекомендованные вмешательства у пациентов с острым коронарным синдром.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, качество оказания медицинской помощи, догоспитальный этап.

UDC 616.12-009.72-036.11-008.6-083.98:614.2

Analysis of the Quality of Emergency Medical Care to Patients with Acute Coronary Syndrome at the Pre-Hospital Stage

Sid' E. V.

Abstract. The high level of mortality because of acute coronary syndrome encouraged to the analysis of the quality of emergency medical care at the pre-hospital stage, in order to prevent the occurrence of conflict situations, to improve the field workers' skills of emergency medical service teams, as well as to improve the medical support of the treatment process.

The purpose of the study was to analyze the quality of pre-hospital emergency medical care for patients with acute coronary syndrome.

Material and methods. The study is based on data obtained during a comprehensive examination and dynamic follow-up of 280 patients with stable ST-segment elevation and 91 patients without ST-segment elevation. The sample of patients was conducted between 2015 and February 2018. The effectiveness of the supported medical care was scored in the following way: 1 point was for the drug prescription according to the protocol, 0 points was for no drug prescription, 1 point was for each inappropriate prescription in administration of unrecommended maneuvers for the patients with acute coronary syndrome.

Results and discussion. Groups of patients with acute coronary syndrome were comparable in terms of treatment time from the beginning of clinical manifestations of the disease. Administration of nitroglycerin, acetylsalicylic acid and clopidogrel did not have a significant difference, whereas β-adrenoblocker was reliably prescribed more frequently in the STEMI group of 151 (53.9 %) patients versus 28 (30.8%) individuals in the NSTEMI group ($p < 0.05$). Significantly narcotic analgesic was prescribed more often in the STEMI group of 249 (88.9 %) persons versus 61 (67.0 %) patients in the NSTEMI group ($p < 0.05$), which is most likely due to the clinical manifestation of acute coronary syndrome in the examined patients. Angina pain significantly prevailed in the STEMI group of 263 (93.9 %) people versus 76 (83.5 %) patients in the NSTEMI group ($p < 0.05$).

Conclusion. It is necessary to develop an assessment model of the quality of emergency medical care including both the algorithm of care and unrecommended maneuvers for the patients with acute coronary syndrome.

Keywords: ischemic heart disease, acute coronary syndrome, quality of emergency medical care, pre-hospital stage.

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.

Стаття надійшла 15.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.249
УДК 616.12-002.77-008.318:616.366

Стрільчук Л. М.

ЧАСТОТА СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОШИРЕНІСТЬ АРИТМІЙ У КАРДІОЛОГІЧНИХ ТА РЕВМАТОЛОГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ ЗА УМОВ РІЗНОГО СТАНУ ЖОВЧНОГО МІХУРА

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Україна

larysa.stril4uk@ukr.net

Про зв'язки уражень серця та жовчного міхура вже давно точаться наукові дискусії. Проте зв'язки змін жовчного міхура з частотою серцевих скорочень та виникненням аритмій вивчені недостатньо, що зумовило актуальність та доцільність нашого дослідження.

З метою вивчити частоту серцевих скорочень та поширеність порушень ритму серця за умов різних станів жовчного міхура проведено ретроспективний аналіз результатів обстеження 604 пацієнтів: 437 з ішемічною хворобою серця – гострими формами – інфарктом міокарда (142) та нестабільною стенокардією (116), які лікувались медикаментозно або з реваскуляризацією (98), стабільною стенокардію (81) та 167 осіб з ревматологічною патологією (геморагічний васкуліт 75, ревматична гарячка 58, хронічна ревматична хвороба серця 34). Хворих було поділено на групи залежно від стану жовчного міхура: з інтактним, зі сладжем та холестерозом, з деформаціями тіла, з ознаками холециститу, з холелітіазом, з холецистектомією.

Результати опрацьовані статистично. Встановлено, що незалежно від нозології, частота серцевих скорочень залежала від стану жовчного міхура і була мінімальною за умов інтактного міхура та істотно вищою за умов холелітіазу і після холецистектомії. Зростання частоти серцевих скорочень корелювало з активацією синдрому запалення, прогресуванням дисліпідемії, артеріальною гіпертензією, ендогенною інтоксикацією та цитолізом кардіоміоцитів. Виявлене нами зростання частоти серцевих скорочень за умов уражень жовчного міхура має важливе клінічне значення, оскільки частота серцевих скорочень у спокої асоціюється з тривалістю життя, кардіоваскулярним ризиком та прогнозом, у тому числі при серцевій недостатності. Частота аритмій була мінімальною за умов інтактного жовчного міхура (21,09%) та після холецистектомії (20,69%), тоді як за умов уражень міхура вона була істотно більшою (30,60%). Наявність аритмій не корелювала з жодними параметрами за умов інтактного міхура чи після холецистектомії, натомість, за умов уражень жовчного міхура вона достовірно збільшувалася з віком, активацією запалення та вираженістю систолічної і діастолічної дисфункцій лівого шлуночка. Перспективами подальших досліджень є вивчення характеру аритмій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця залежно від стану жовчного міхура.

Ключові слова: частота серцевих скорочень, частота аритмій, ішемічна хвороба серця, жовчний міхур, холецистектомія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри терапії №1, медичної діагностики і гематології та трансфузіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького спільно з кафедрами ендокринології та променевої діагностики «Патологія дихальної, серцево-судинної та травної систем у хворих з цукровим діабетом та ожирінням: особливості патогенезу, діагностики та лікування», № державної реєстрації 0116U004505, шифр ІН.09.0001.16.

Вступ. Про зв'язки уражень серця та жовчного міхура (ЖМ) вже давно точаться наукові дискусії [1, 2, 3]. Так, крос-секційне дослідження за участю 1270 пацієнтів, що підлягали коронарній ангіографії, показало, що жовчнокам'яна хвороба достовірно асоціюється з ангіографічно підтвердженою ішемічною хворобою серця (ІХС; нестандартизоване відношення шансів 1,89; 95% довірчий інтервал 1,36-2,63). З наявністю ІХС також асоціювалися похилий вік, збільшена окружність талії, підвищений рівень тригліцеридів та глюкози плазми крові натще, наявність артеріальної гіпертензії, цукрового діабету та метаболічного синдрому. Однак слід зауважити, що після стандартизації даних за віком, статтю та метаболічним статусом зв'язок між холелітіазом та ІХС зберігся (стандартизоване відношення шансів 1,69; 95% довірчий інтервал 1,08–2,65). У зв'язку з виявленою закономірністю автори запропонували обстежувати усіх пацієнтів з

жовчнокам'яною хворобою на предмет ознак ішемічної хвороби серця.

Наше власне дослідження, присвячене аналізу ключових ехокардіографічних параметрів у пацієнток, що підлягали холецистектомії (ХЕ), виявило, що медіана індексу маси міокарда лівого шлуночка у цих жінок перевищувала нормальні значення, становлячи 108,34 г/м^2, а медіана відносної товщини стінок лівого шлуночка складала 0,40, що свідчить про наявність ексцентричної гіпертрофії. У пацієнток з медіаною частоти серцевих скорочень (ЧСС) вище 75 уд./хв. було виявлено ознаки гіпертрофічного типу діастолічної дисфункції. Ці ознаки є опосередкованими показниками того, що зміни у ЖМ відбуваються паралельно із змінами у серці [3].

У дослідженні S. Haleem та співавт. (1991) взяли участь 30 нормотензивних пацієнтів та 30 осіб з лікованою артеріальною гіпертензією, які підлягали видаленню ЖМ. Під час хірургічних маніпуляцій у обох групах спостерігалося достовірне підвищення середнього артеріального тиску та ЧСС. У осіб з гіпертензією зміни спостерігалися значно частіше і асоціювалися з тахіаритміями у 33,3% випадків [1]. Те, що аритмії серця також можуть провокуватись ураженнями ЖМ, пов'язують із збудженням п'ятого спінального сегменту, який є спільним для жовчних шляхів та серця [4]. Запропоновано навіть виділяти аритмічний варіант холецистокардіального синдрому, частота якого становить близько 15% [5]. Проте зв'язки змін ЖМ з ЧСС та виникненням аритмій вивчені недостатньо, що зумовило актуальність та доцільність нашого дослідження.

Мета дослідження - вивчити ЧСС та поширеність порушень ритму серця за умов різних станів ЖМ у кардіологічних та ревматологічних пацієнтів.

Матеріал та методи дослідження. Проведено ретроспективний аналіз результатів обстеження 604 пацієнтів, які проходили лікування на базі 1-ї міської клінічної лікарні імені князя Лева, Львівської обласної клінічної лікарні та комунальної міської лікарні швидкої медичної допомоги (м. Львів) протягом 2009-2014 рр.: 437 хворих на ІХС, у т.ч., гострі форми (гострий інфаркт міокарда (ГІМ, 142) та нестабільну стенокардію (НС), які лікувались медикаментозно (116) або за допомогою аортокоронарного шунтування (АКШ, 98)), стабільну стенокардію (СС, 81) та 167 осіб з ревматологічною патологією (геморагічний васкуліт 75, ревматична гарячка 58, хронічна ревматична хвороба серця ХРХС 34), в яких визначені поширеність аритмій та ЧСС клінічно та за ЕКГ. Пацієнтів було поділено на групи залежно від стану ЖМ: (0) – з інтактним міхуром (33,6%), (1) – з сладжем та холестерозом (12,4%), (2) – з деформаціями тіла (12,8%), (3) – з ознаками холециститу (18,4%), (4) – з холелітіазом (15,6%), (5) – після холецистектомії (ХЕ) з приводу останнього (7,2%).

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.

Результати опрацьовані статистично з використанням методів альтернативної мінливості, ранкінгу та кореляційного аналізу за Спірменом, за рівень істотності прийнято $p<0,05$.

Результати дослідження. Встановлено, що незалежно від нозології, ЧСС була максимальною за умов холелітіазу або стану після ХЕ, причому різниця досягла істотності у пацієнтів з стабільною стенокардією (76,95±5,04 проти 65,56±1,22 уд/хв. при інтактному ЖМ) та ревматичною лихоманкою (106,57±8,33 проти 83,00±6,24 уд/хв. при сладжі, обидва $p<0,05$) (**табл. 1**).

Ранкінг ЧСС був максимальним за умов ХЕ в анамнезі та холелітіазу, істотно більшим, ніж за умов інтактного міхура, сладжу та перегину тіла (відповідно 5,00 проти 1,80, 2,20 та 2,80, усі $p<0,05$) (**табл. 1, рис. 1**).

Тобто, незалежно від нозології, ЧСС виявилась максимальною за умов холелітіазу та після ХЕ, що має важливе клінічне значення, адже описано, що ЧСС у спокої асоціюється з тривалістю життя та кардіоваскулярним ризиком і є маркером прогнозу кардіоваскулярних уражень, включаючи серцеву недостатність [6, 7].

За проведеним кореляційним аналізом, зростання ЧСС за умов інтактного ЖМ відбувалось паралельно з активацією синдрому системного запалення (з загальним фібриногеном: $r=0,69$, $p<0,01$; з ШОЕ: $r=0,64$, $p<0,05$), погіршенням пігментоутворювальної функції печінки (з білірубіном: $r=0,87$, $p<0,05$), схильністю до гіпокоагуляції (з протромбіновим часом: $r=0,66$, $p<0,05$), атерогенністю сироватки (з бета-ліпопротеїдами: $r=0,83$, $p<0,05$), гіпертрофією міжшлуночкової перетинки ($r=0,75$, $p<0,01$) і було більш вираженим у молодому віці ($r=-0,49$, $p<0,05$), тоді як брадикардія асоціювалась з зменшенням антиоксидантного захисту за білірубіном ($r=0,87$, $p<0,05$) та активацією вагусних впливів (з висотою T_{V1-2}: $r=-0,28$, $p<0,05$).

При ураженнях ЖМ тахікардія була більш виражена у жінок ($r=0,40$, $p=0,06$), чітко асоціювалась з віком пацієнтів ($r=0,35$, $p<0,05$) та систолічним артеріальним тиском ($r=0,28$, $p<0,05$), а також більш тісно, ніж при інтактному ЖМ – з вираженістю синдрому запалення (з лейкоцитами: $r=0,30$,

Таблиця 1 –Частота серцевих скорочень залежно від стану ЖМ

Нозологія	Група (0) з інтактним ЖМ	Група (1) зі сладжем	Група (2) з перегином тіла ЖМ	Група (3) з деформаціями шийки ЖМ	Група (4) з холелітіазом	Група (5) з ХЕ в анамнезі
ІХС, ГІМ з АКШ, n=98	71,1±2,3	69,2±1,12	71,1±2,1	70,3±2,8	84,2±9,5	80,4±9,5
ІХС, ГІМ, лікований консервативно, n=142	74,50±1,53 p_{0-3}<0,05 p_{0-4}<0,05	72,68±1,40 p_{1-2}<0,05 p_{1-3}<0,05 p_{1-4}<0,05	77,16±1,76 p_{1-2}<0,05	80,19±1,41 p_{0-3}<0,05 p_{1-3}<0,05 p_{3-5}<0,05	83,10±2,43 p_{0-4}<0,05 p_{1-4}<0,05 p_{4-5}<0,05	70,80±1,18 p_{3-4}<0,05 p_{4-5}<0,05
ІХС, нестабільна стенокардія, n=116	77,38±2,85	83,67±3,58	82,40±10,13	87,00±5,82	82,41±3,45	93,75±12,10
ІХС, стабільна стенокардія, n=81	65,56±1,22 p_{0-4}<0,05	69,20±4,72	67,83±3,45	76,86±10,85	76,95±5,04 p_{0-4}<0,05	72,38±4,07
Геморагічний васкуліт, n=75	71,28±2,48	72,60±5,45	77,12±4,87	75,90±2,60	73,67±5,84	77,60±3,79
Ревматична гарячка, n=58	91,86±3,59	83,00±6,24 p_{1-3}<0,05	89,12±5,44	98,17±3,74	106,57±8,33 p_{1-3}<0,05	-
ХРХС, N=34	74,50±7,34	90,00±10,39 p_{1-4}<0,05	78,40±11,43	91,60±9,05 p_{3-4}<0,05	62,67±7,07 p_{1-4}<0,05 p_{3-4}<0,05	-
Середній ранг ЧСС	1,80±0,49 p_{0-5}<0,01 p_{0-4}<0,01 p_{0-3}<0,05	2,20±0,58 p_{1-5}<0,05 p_{1-4}<0,05 p_{1-3}<0,05	2,80±0,58 p_{2-5}<0,05 p_{2-4}=0,06	4,00±0,55 p_{0-3}<0,05 p_{1-3}<0,05	4,40±0,60 p_{0-4}<0,01 p_{1-4}<0,05 p_{2-4}=0,06	5,00±0,58 p_{0-5}<0,01 p_{1-5}<0,01 p_{2-5}<0,05

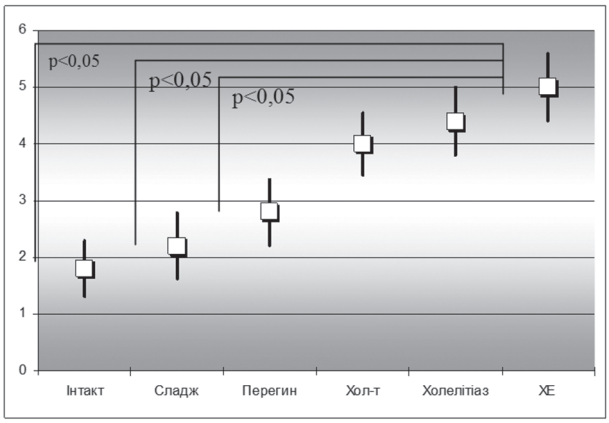

Рис. 1. Ранкінг частоти серцевих скорочень 604 пацієнтів з ІХС та ревматичними хворобами

p<0,05; сегментоядерними нейтрофілами: r=0,31, p<0,05; серомукоїдами: r=0,34, p<0,05; високочутливим С-реактивним протеїном: r=0,43, p<0,01; загальним фібриногеном: r=0,33, p<0,05), з діастолічною дисфункцією (з розміром лівого передсердя: r=0,33, p<0,05), ендогенною інтоксикацією (з креатиніном: r=0,39, p<0,05) та вираженістю цитолізу кардіоміоцитів (за аспартатамінотрансферазою: r=0,27, p<0,05). За умов відсутності ЖМ тахікардія асоціювалась лише з жіночою статтю (r=0,98, p<0,05) та гіперхолестеринемією (r=0,70, p<0,05).

Серед усіх 604 обстежених частота аритмій була мінімальною як за умов інтактного міхура (21,09±3,36%; 31/147), так і у пацієнтів після ХЕ (20,69±7,52%), а за умов уражень ЖМ разом вона була істотно більшою (30,60±2,81%, p_1<0,05, p_2=0,08) (табл. 2), причому найчастіше аритмії виявлялись за умов холелітіазу (37,84±5,64%), а найрідше – при сладжі (25,00±5,78%). Порівняння пацієнтів з ІХС та з ревматологічними хворобами показало цілком очікуваний результат – за умов ІХС частота аритмій перевищувала таку при активних ревматичних процесах, але була нижчою від осіб з ХРХС (**табл. 2**).

Звертає на себе увагу зменшення частоти аритмій після видалення ЖМ, що спостерігається як у хворих на ІХС, так і на ревматологічні хвороби, що наочно продемонстрував ранкінг. Так, сумарний ранг частоти аритмій також був максимальним за умов холелітіазу (істотно порівняно з інтактним міхуром 4,60±0,60 проти 2,80±0,37, p_{0-4}<0,05) та ознак перенесеного холециститу (**табл. 2**), тоді як у пацієнтів з видаленим міхуром спостерігається чітка тенденція до його зменшення (**рис. 2**).

Важливо, що за кореляційним аналізом наявність аритмій не корелювала з жодними клінічними чи лабораторно-функціональними параметрами за умов інтактного міхура та за його відсутності після ХЕ. За умов ураженого міхура частота аритмій збільшувалася з віком (r=0,55, p<0,05), з активацією синдрому запалення (з сегментоядерними нейтрофілами: r=0,49, p<0,05) та вираженістю як систолічної (з фракцією викиду: r=-0,52, p<0,05), так і діастолічної (з розміром лівого передсердя: r=0,57, p<0,05) дисфункцій лівого шлуночка.

Таблиця 2 – Частота аритмій залежно від стану ЖМ (%)

Ознака	Група (0) з інтактним ЖМ	Група (1) зі сладжем	Група (2) з перегином тіла ЖМ	Група (3) з деформаціями шийки ЖМ	Група (4) з холелітіазом	Група (5) з ХЕ в анамнезі
ІХС, ГІМ з АКШ, n=98	34,4±6,70	30,8±10,0	48,5±10,1	19,2±5,7	60,0±12,6	25,0±21,6
ІХС, нестабільна стенокардія, n=116	15,4±5,4 p_{0-2}<0,05 p_{0-3}<0,05 p_{0-5}<0,05	25,0±12,5 p_{1-2}<0,05 p_{1-5}<0,05	0±0 p_{0-2}<0,05 p_{1-2}<0,05 p_{2-3}<0,05 p_{2-4}<0,05 p_{2-5}<0,05	40,0±10,9 p_{0-3}<0,05 p_{2-3}<0,05 p_{3-5}<0,05	22,7±8,9 p_{2-4}<0,05 p_{4-5}<0,05	100,0±0 p_{0-5}<0,05 p_{1-5}<0,05 p_{2-5}<0,05 p_{3-5}<0,05 p_{4-5}<0,05
ІХС, стабільна стенокардія, n=81	33,3±11,1 p_{0-5}<0,05	40,0±21,9	22,2±9,8 p_{2-5}<0,05	57,1±18,3 p_{3-5}<0,05	36,8±11,0 p_{4-5}<0,05	0±0 p_{0-5}<0,05 p_{2-5}<0,05 p_{3-5}<0,05 p_{4-5}<0,05
Геморагічний васкуліт, n=75	3,6±3,5	20,0±12,6	25,0±15,3	8,3±7,9	37,5±17,1 p_{4-5}<0,05	0±0 p_{4-5}<0,05
Ревматична гарячка, n=58	13,0±6,7	9,1±8,7	0±0	14,3±13,2	14,3±13,2	-
ХРХС, n=34	62,50±17,11	50,00±25,00	80,00±17,89	50,00±15,81	71,43±17,08	-
Кардіо+ревмо разом, N=462	21,09±3,36 p_{0-4}<0,01	25,00±5,78	30,19±6,31	28,23±4,88	37,84±5,64 p_{0-4}<0,01	20,69±7,52
Ранг частоти аритмій	2,80±0,37	3,60±0,51	2,80±0,92	3,80±0,86	4,60±0,60	2,50±1,19

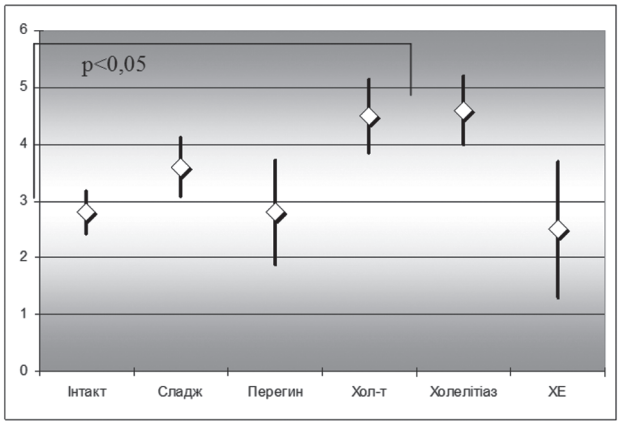

Рис. 2. Ранкінг частоти аритмій серед 604 пацієнтів з ІХС та ревматичними хворобами

Обговорення отриманих результатів. Виявлене нами зростання ЧСС за умов уражень ЖМ має важливе клінічне значення, оскільки ЧСС у спокої асоціюється з тривалістю життя, кардіоваскулярним ризиком та прогнозом, у т.ч., при серцевій недостатності [6, 7]. Тому виявлені нами асоціації прискорення ЧСС з активацією синдрому запалення, прогресуванням дисліпідемії, артеріальною гіпертензією, ендогенною інтоксикацією та цитолізом кардіоміоцитів, вказують, що ЧСС може бути простим інформативним клінічним критерієм вираженості цих патогенетичних процесів, які відіграють вирішальну роль у прогресуванні не тільки ішемічної хвороби серця, а й інших уражень серця.

Мінімальна частота аритмій виявилась за умов інтактного міхура та його відсутності (стан після ХЕ), причому вона не корелювала з жодними параметрами. За умов ураженого міхура частота аритмій була істотно більшою і істотно збільшувалася з віком, активацією синдрому запалення та вираженістю систолічної і діастолічної дисфункцій лівого шлуночка. Провідними механізмами такої аритмогенної дії науковці вважають рефлекторні впливи аферентної патологічної імпульсації від ЖМ [2, 8] та вегетативну дисфункцію з симпатикотонією чи ваготонією [2], що доведено експериментально: за умов розтягнення ЖМ, біліарних шляхів або подразнень стінки ЖМ спостерігаються сповільнення коронарного кровоплину та рефлекторний вінцевий вазоспазм через ефферентні симпатичні механізми і альфа-адренорецептори коронарних судин або аферентні вагусні волокна чи волокна nervus splanchnicus [2, 9], які і викликають збільшення ЧСС та аритмії.

Висновки

1. Незалежно від нозології, ЧСС залежала від стану ЖМ і була мінімальною за умов інтактного міхура та істотно вищою за умов холелітіазу і після ХЕ.
2. Зростання ЧСС корелювало з активацією синдрому запалення, прогресуванням дисліпідемії, артеріальною гіпертензією, ендогенною інтоксикацією та цитолізом кардіоміоцитів.
3. Частота аритмій була мінімальною за умов інтактного ЖМ (21,09%) та після ХЕ (20,69%), тоді

як за умов уражень міхура вона була істотно більшою (30,60%, p<0,05), що можна пояснити рефлекторними впливами аферентної патологічної імпульсації від ЖМ та вегетативною дисфункцією.

4. Наявність аритмій не корелювала з жодними параметрами за умов інтактного міхура чи після ХЕ, тоді як за умов уражень ЖМ вона достовірно збільшувалася з віком, активацією запалення та вираженістю систолічної і діастолічної дисфункцій лівого шлуночка.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується вивчення характеру аритмій у пацієнтів з ІХС залежно від стану жовчного міхура.

Конфлікт інтересів відсутній.

References

1. Haleem S, Ansari MM, Khan TZ, Beg MH. Cholecysto-cardiac link. *Indian J Med Res*. 1991; 94: 47-9.
2. Brumovsky PR, Gebhart GF. Visceral organ cross-sensitization – an integrated perspective. *Auton Neurosci*. 2010; 153(1-2): 106-10.
3. Strilchuk L, Zukow W. Correlations of echocardiographical parameters in women, which underwent laparoscopic cholecystectomy. *J of Education, Health and Sport.* 2015; 5(4): 251-8.
4. Jiang ZY, Sheng X, Xu CY, Li WW, Chang XX, Sun LY, et al. Gallbladder Gallstone Disease Is Associated with Newly Diagnosed Coronary Artery Atherosclerotic Disease: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2013; 8(9): e75400. doi: 10.1371/journal.pone.0075400
5. Voloshyna YeB, Lagutin VG, Dukova OR. K diagnostike kholetsysto-kardialnyh sindromov [To the diagnostics of cholecystocardial syndromes, article in Russian]. *Ukr kardiolog zhurnal*. 2013; 4: 130. [Russian]
6. Vizzardi E, Bonadei I, D'Aloia A, Del Magro F, Piovanelli B, Bontempi L, et al. The importance of reducing heart rate in cardiovascular diseases: effects of ivabradine. *Minerva Med*. 2011; 102(5): 373-9.
7. Böhm M, Reil JC, Deedwania P, Kim JB, Borer JS. Resting heart rate: risk indicator and emerging risk factor in cardiovascular disease*. Am J Med*. 2015; 128(3): 219-28. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.09.016
8. Foreman RD, Garrett KM, Blair RW. Mechanisms of cardiac pain. *Compr Physiol.* 2015; 5(2): 929-60. doi: 10.1002/cphy.c140032
9. Vacca G, Battaglia A, Grossini E, Mary DA, Molinari C. Reflex coronary vasoconstriction caused by gallbladder distension in anesthetized pigs. *Circulation*. 1996; 94: 2201–9.

УДК 616.12-002.77-008.318:616.366

ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРИТМИЙ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ И РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В УСЛОВИЯХ РАЗЛИЧНОГО СОСТОЯНИЯ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Стрильчук Л. Н.

Резюме. Про связи поражений сердца и желчного пузыря уже давно продолжаются научные дискуссии. Тем не менее, связи изменений желчного пузыря с частотой сердечных сокращений и возникновением аритмий изучены недостаточно, что обусловило актуальность и целесообразность нашего исследования.

С целью изучить частоту сердечных сокращений и распространенность ритма сердца в условиях различных состояний желчного пузыря был проведен ретроспективный анализ результатов обследования 604 пациентов: 437 с ишемической болезнью сердца – острые формы – инфаркт миокарда (142) и нестабильную стенокардию (116), которые лечились медикаментозно либо с реваскуляризацией (98), стабильную стенокардию (81) и 167 лиц с ревматологической патологией (геморрагический васкулит 75, ревматическая горячка 58, хроническая ревматическая болезнь сердца 34). Пациенты были поделены на группы зависимо от состояния желчного пузыря: с интактным пузырем, со сладжем и холестерозом, с деформациями тела, с признаками холецистита, с холелитиазом, после холецистэктомии.

Результаты обработаны статистически. Установлено, что независимо от нозологии, частота сердечных сокращений зависела от состояния желчного пузыря и была минимальной в условиях интактного пузыря и достоверно более высокой при холелитиазе и после холецистэктомии. Увеличение частоты сердечных сокращений коррелировало с активацией синдрома воспаления, прогрессированием дислипидемии, артериальной гипертензией, эндогенной интоксикацией и цитолизом кардиомиоцитов. Выявленное нами увеличение частоты сердечных сокращений при поражениях желчного пузыря имеет важное клиническое значение, поскольку частота сердечных сокращений в покое ассоциируется с длительностью жизни, кардиоваскулярным риском и прогнозом, в т.ч., при сердечной недостаточности.

Частота аритмий была минимальной в условиях интактного желчного пузыря (21,09%) и после холецистэктомии (20,69%), тогда как при поражениях пузыря она была достоверно более высокой (30,60%).

Наличие аритмий не коррелировало с какими-либо параметрами в условиях интактного пузыря или после холецистэктомии, тогда как при поражениях желчного пузыря она достоверно повышалась с возрастом, активацией воспаления и выраженностью систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка. Перспективами дальнейших исследований является изучение характера аритмий у пациентов с ишемической болезнью сердца зависимо от состояния желчного пузыря.

Ключевые слова: частота сердечных сокращений, частота аритмий, ишемическая болезнь сердца, желчный пузырь, холецистэктомия.

UDC 616.12-002.77-008.318:616.366

Heart Rate and Prevalence of Arrhythmias in Cardiologic and Rheumatologic Patients on the Background of Different Gallbladder Conditions

Strilchuk L. M.

Abstract. Connections between heart and gallbladder disorders have been being discussed for a long time. Nevertheless, connections between gallbladder changes and heart rate and arrhythmias' prevalence are not studied enough, that's why we decided to make this research.

The purpose of this paper was to study heart rate and rhythm disorders prevalence on the background of various gallbladder conditions.

Material and methods. We held a retrospective analysis of medical records of 604 patients: 437 with acute forms of ischemic heart disease – acute myocardial infarction (142) and unstable angina (116), which were treated by drugs only or with revascularization (98), stable angina (81) and 167 people with rheumatic diseases (75 patients with hemorrhagic vasculitis, 58 patients with rheumatic fever, and 34 patients with chronic rheumatic heart disease. These patients were divided into groups according to gallbladder condition: intact gallbladder, sludge and cholesterosis, body deformations, signs of cholecystitis, and after cholecystectomy. Results were analyzed with the help of appropriate statistical methods.

Results and discussion. The obtained results showed that heart rate depended on gallbladder condition. It was minimal in patients with intact gallbladder and significantly higher in participants with cholelithiasis and after cholecystectomy. Increase of heart rate correlated with inflammation syndrome activation, progress of dyslipidemia, arterial hypertension, endogenous intoxication and cardiomyocyte cytolysis. Revealed heart rate increased on the background of gallbladder changes and had an important clinical value, because resting heart rate was associated with lifespan, cardiovascular risk and prognosis, including in patients with heart failure. In patients with gallbladder disorders tachycardia was more prominent in women ($r=0.40$, $p=0.06$). It was tightly associated with age ($r=0.35$, $p<0.05$) and systolic blood pressure ($r=0.28$, $p<0.05$). In comparison with patients who had intact gallbladder, its association was also stronger with inflammation syndrome potency, diastolic dysfunction, endogenous intoxication and cardiomyocyte cytolysis. In case of gallbladder removal, tachycardia was associated only with female ($r=0.98$, $p<0.05$) and hypercholesterolemia ($r=0.70$, $p<0.05$).

Prevalence of arrhythmias was minimal in case of intact gallbladder (21.09%) and after cholecystectomy (20.69%). Whereas in patients with gallbladder disorders it was significantly higher (30.60%). Presence of arrhythmia did not correlate with any parameters in patients with intact gallbladder or after cholecystectomy, whereas in case of gallbladder disorders it significantly increased with age, activation of inflammation and prominence of systolic and diastolic dysfunctions of left ventricle. Perspectives of future investigations include studying the character of arrhythmias in patients with ischemic heart disease in dependence of gallbladder condition.

Keywords: heart rate, prevalence of arrhythmias, ischemic heart disease, gallbladder, cholecystectomy.

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.

Стаття надійшла 09.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.255
УДК [661.185:612.017] - 053.66

Фролова Т. В., Щербань М. Г., Стенкова Н. Ф., Атаманова О. В., Кононенко О. В.

ВПЛИВ ЗАСОБІВ ПОБУТОВОЇ ХІМІЇ, ЩО МІСТЯТЬ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНІ РЕЧОВИНИ, НА СТАН ЗДОРОВ'Я ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ (ЧАСТИНА ІІ)

Харківський національний медичний університет, Україна

lena_doc@ukr.net

У останні роки зростає використання дівчатами-підлітками косметичних засобів та декоративної косметики. Багато речовин, що входять до складу цих засобів, є токсичними для організму молодої людини і становлять небезпеку для здоров'я. При частому вживанні косметичних засобів збільшується потрапляння до організму різних хімічних речовин, у тому числі поверхнево-активних, наслідком чого є ризик виникнення алергічних реакцій, контактних дерматитів. *Метою дослідження* було проведення незалежного моніторингу особливостей використання дівчатами-підлітками косметичних засобів, що містять поверхнево-активні речовини.

За спеціально розробленими анкетами проведено опитування 247 дівчат-підлітків віком від 11 до 17 років щодо особливостей використання ними косметичних засобів. Встановлено, що дівчата-підлітки починають використовувати косметичні засоби досить рано, а тривалість їх використання в середньому складає від 1 до 5 років. Більшість дівчат (75,6%) використовують синтетичні косметичні засоби. Майже всі опитані дівчата щоденно використовують засоби з догляду за волоссям та гігієнічні засоби; більшість з дівчат застосовують засоби для макіяжу, тобто має місце регулярний вплив поверхнево-активних хімічних речовин. Під час вибору косметичного засобу більшість дівчат орієнтується на виробника (73,1%), а також на аромат. За даними анкетування 22,6% дівчат доводилося купувати неякісні косметичні засоби.

При оцінці стану здоров'я дівчат найбільша кількість скарг стосувалася шкіри, ураження якої проявлялося у вигляді пересихання, свербіння та почервоніння. У третини опитуваних відмічалися скарги на швидку втомлюваність та загальну слабкість, однак прямий взаємозв'язок загальних скарг з дією поверхнево-активних речовин не був встановленим. Можливим є припущення про опосередкований шкідливий вплив поверхнево-активних речовин на деякі функції організму внаслідок достатньо тривалого використання косметичних засобів, що містять поверхнево-активні речовини. Незважаючи на регулярне використання косметичних засобів, переважна більшість дівчат оцінила стан свого здоров'я задовільним, що може пояснюватися високою швидкістю метаболізму та значною регенеративною здатністю підліткового організму.

Ключові слова: дівчата-підлітки, стан здоров'я, засоби побутової хімії, поверхнево активні речовини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукове дослідження проведено в межах загальної планової науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету «Наукове обґрунтування медико-соціальної клінічної концепції з охорони громадського здоров'я населення індустріального мегаполіса від екологічної патології хімічного ґенезу», № державної реєстрації 0115U000233.

Вступ. На тепер в усьому світі неухильно зростає використання дівчатами-підлітками косметичних засобів, які очищують шкіру, кондиціонують і/або фарбують волосся; застосовуються також засоби декоративної косметики. Речовини, що входять до складу цих засобів обумовлюють якість, властивості, термін зберігання косметики, але, з іншого боку, багато з цих речовин є токсичними для організму людини і становлять небезпеку для здоров'я. При частому вживанні косметичних засобів збільшується потрапляння до організму різних хімічних речовин, що входять до складу формули, наслідком чого є ризик виникнення алергічних реакцій, у тому числі анафілактичного шоку, інтоксикації та навіть летальних випадків [1-3]. Відстежити частоту випадків побічних ефектів косметичних засобів дуже складно, тому що користувачі, які зіткнулися з їх слабкими побічними ефектами, часто не звертаються до лікаря.

Поверхнево-активні речовини (ПАР) – одні з найважливіших інгредієнтів косметичних засобів, які забезпечують ефекти очищення, спінювання, загущення, емульгування, солюбілізації, посилення проникнення та інші спеціальні ефекти [4]. Основна властивість молекул ПАР, що робить їх корисними косметичними інгредієнтами, полягає в тому, що вони є сумісними як з водою, так і з олією. ПАР стабілізують суміші олії та води за рахунок зниження поверхневого натяжіння на межі між молекулами жиру та води. У водному розчині ПАР створюють структури з ліпофільними ділянками, що вирівнюються з ліпідами та гідрофільними ділянками, що вирівнюються з водою. В роговому шарі шкіри ПАР здатні взаємодіяти як з білками, так і з ліпідами. Проникаючи через роговий шар, ПАР також здатні впливати на живі клітини в більш глибоких ділянках шкіри. Подальше проникнення в шкіру може призвести до пошкодження клітинних мембран та структурних компонентів кератиноцитів, вивільнюючи прозапальні медіатори. Викликаючи незворотні зміни в структурі клітин, ПАР часто можуть призвести до їхньої загибелі [5].

Тривалий час основним аніонним ПАР був агресивний лаурилсульфат натрію (sodium laurylsulfate), який пізніше було змінено на натрію лауретсульфат (sodium laurethsulfate), що за думкою виробників має більш м'яку дію. За висновком зарубіжних експертів, що входять в CIR (Cosmetic Ingredients Review) – організацію, що здійснює перевірку безпеки косметичних інгредієнтів, лаурилсульфат натрію і споріднений з ним лаурилсульфат амонію в концентрації 2% викликають подразнення шкіри у піддослідних тварин і людей, які добровільно брали участь в дослідженнях. Подразнююча дія цих інгредієнтів підвищується зі збільшенням їх концентрації і часу контакту зі шкірою. При тривалому застосуванні засобів, що містять ці речовини, вони накопичуються в клітинах шкіри, порушуючи процес формування захисного бар'єру епідермісу. Тому тривале використання миючих засобів з лаурилсульфатом натрію (або амонію) може привести до розвитку сухості шкіри, її лущення, випадіння волосся, появи комедонів, спровокувати розвиток алергічних та токсичних дерматитів [6]. Особливо небезпечним є наявність лаурилсульфату натрію в складі зубних паст. Потрапляючи в порожнину рота, він здатний подразнювати слизову та ставати причиною утворення виразок (стоматиту) завдяки його зневоднювальній дії.

Один з представників амфотерних ПАР – кокамідопропіл бетаїн може викликати подразнення шкіри та слизової очей, свербіж, появу пухирців, які супроводжуються печінням, спровокувати формування хронічних алергічних станів. Ця речовина також є дуже токсичною для водних середовищ, а її залишки можуть мати тривалий вплив на водну фауну водойм [7].

Амфотерні ПАР мають добрі мийні властивості, незначний антимікробний ефект і є слабко подразнюючими речовинами, завдяки чому їх рекомендують вводити до рецептури засобів з догляду за чутливою шкірою. Порогові значення концентрацій, що здатні викликати алергічні реакції, складають: для катіонних ПАР – 2%; аніонних ПАР – 5%; неіоногенних ПАР – більше 10%.

Незважаючи на існуючий контроль за якістю виробництва та правила, які повинні виконуватися під час виготовлення косметичних засобів, ці механізми регулювання не є ефективними, оскільки косметична галузь є досить креативною і завжди прагне вдосконалювати свою продукцію, постійно використовуючи нові інгредієнти, які можуть виявитися новими потенційними алергенами. Ризики для здоров'я, що пов'язані з використанням косметичних засобів стали однією з нових проблем системи охорони здоров'я. Близько 12% користувачів зазнали небажаних наслідків з одним або кількома косметичними засобами протягом останніх років [8, 9].

Багато речовин, що входять до складу косметичних засобів, викликають проблеми зі шкірою у підлітків, які сьогодні використовують косметичні засоби більш інтенсивно, ніж дорослі. Це можна пояснити певним психологічним тиском з боку однолітків, що спонукає їх «маскувати» будь-які недоліки шкіри великою кількістю косметики, посилюючи таким чином існуючі проблеми, а з іншого боку - рекламним тиском з боку ЗМІ, які закликають до широкого використання косметичних засобів у повсякденному житті.

Ураховуючи все вищезазначене, актуальність виконання даного дослідження не викликає сумніву.

Мета дослідження – провести незалежний моніторинг особливостей використання дівчатами-підлітками косметичних засобів, що містять ПАР.

Матеріал та методи дослідження. За спеціально розробленими анкетами проведено опитування 247 дівчат-підлітків віком від 11 до 17 років щодо особливостей використання ними косметичних засобів.

Дослідження проведено з урахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень та положень GCHICH, згідно з біоетичними нормами, після підписання батьками інформованої згоди на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами анкетування встановлено, що вперше дівчата-підлітки починають використовувати косметичні засоби з догляду за шкірою в

середньому з 11,7 років. З них 39,1% дівчат використовували різноманітні косметичні засоби тривалістю від 1 до 3 років, 36,5% – від 3 до 5 років, 14,7% – більше 5 років і 9,7% – менш ніж 1 рік. Засоби з догляду за шкірою дещо розрізнялися: тверде мило – 56,3%, рідке мило –- 32,4%, гель для душу – 49,7%, крем використовували 83,8% дівчат, інші засоби – 8,6%. Більшість дівчат (75,6%) віддавали перевагу синтетичним засобам, інші (24,4%) – використовували засоби з поміткою «натуральні», що пояснювали відносною дешевизною синтетичних засобів в порівнянні з натуральними. Що стосується частоти використання гігієнічних засобів, то засоби для гігієни порожнини рота (зубні пасти та ополіскувачі) щоденно використовують 97,9% дівчат, для догляду за волоссям (шампуні та ополіскувачі) – 36,1%. Аналізуючи спосіб використання засобів по догляду за волоссям з'ясовано, що 64,5% дівчат наносили цей засіб на волосся, а 35,5% втирали засіб у шкіру голови.

Щодо застосування засобів декоративної косметики слід відмітити, що туш для вій використовували: щоденно 32,3% дівчат, часто – 23,1%, інколи – 30,7%, майже ніколи 13,9%. Тіні для вік: щоденно 22,3% дівчат, часто – 19,1%, інколи – 44,7%, майже ніколи 13,9%. Рум'яна: щоденно 12,3% дівчат, часто – 9,1%, інколи – 41,5%, майже ніколи 37,1%. Тональні креми: щоденно 42,3% дівчат, часто – 9,1%, інколи – 44,7%, майже ніколи 3,9%.

При виборі косметичного засобу більшість дівчат (73,1%) орієнтуються на виробника; на запах звертають увагу 60,4%, привабливий зовнішній вигляд – 33,0% дівчат, а колір – 21,3%. При цьому 28,9% дівчат звертають увагу на інші характеристики засобів (упаковку, позначки щодо їхніх характеристик, вікові рекомендації, рекламні акції, зокрема – знижки, тощо).

За даними анкетування 22,6% дівчат доводилося купувати неякісні косметичні засоби: інколи їх придбали 40,1% дівчат, досить часто – 7,6%; 52,3% дівчат пощастило ніколи не використовувати неякісну продукцію. Слід вказати, що ознаками неякісної продукції, за даними опитування, вважалися не тільки невідповідність якісним характеристикам засобу, що були заявлені виробниками, але й наявність побічних реакцій після застосування (подразнення, свербіж, почервоніння тощо).

За результатами анкетування виявлені деякі скарги, які можливо пов'язати з використанням косметичних засобів. Пересихання шкіри відмічали 9,6% дівчат, яких було опитано; з них дуже часто – 10,3%, інколи – 89,7%. Почервоніння шкіри дуже часто турбувало 8,2% опитуваних, інколи 22,3% дівчат, майже ніколи – 28,9%; не відмічали скарг – 40,6% дівчат. Також серед скарг, що стосуються шкіри, свербіж після використання косметичних засобів 28,0% дівчат спостерігали інколи, часто – всього 2,7%; ніколи або майже ніколи свербіж не турбував 28,0% та 31,4% відповідно.

Більше, ніж у половини опитуваних у тій чи іншій мірі періодично відмічалося інтенсивне випадіння волосся, на яке зверталася увага не тільки самих дівчат, але й їхніх батьків: інколи – у 36,6%, часто – у 16,2% та дуже часто – у 4,1% дівчат. При цьому в 43,1% підлітків цей симптом не відмічався ніколи.

Що стосується загальних скарг, то найчастіше дівчата-підлітки скаржилися на головний біль, який інколи турбував 31,0% опитаних, часто та дуже часто – 24,4% і 7,6% відповідно, але пов'язати дану скаргу із використанням будь-яких косметичних засобів вкрай важко. Швидка втомлюваність та загальна слабкість інколи спостерігалася у 34,5% дівчат, часто – у 32%, а 33,5% дівчат майже ніколи це не турбувало. Більшість дівчат зверталися з цього приводу до лікаря; найбільш частий діагноз, який виставлявся, відносився до розладів вегетативної нервової системи.

Звертає на себе увагу доволі позитивна оцінка стану свого здоров'я опитуваними дівчатами, а саме 4,5% оцінили його на відмінно, 43,7% добре, 42,5% задовільно и 9,3% – незадовільно.

Таким чином, проведені дослідження показали, що дівчата-підлітки починають використовувати косметичні засоби досить рано, а тривалість їх використання в середньому складає від 1 до 5 років.

Купуючи будь-який продукт для догляду, підлітки майже ніколи не звертають уваги на компоненти, що містяться в засобі, так само, не замислюються, наскільки безпечними є косметичні та парфумерні засоби і яким є їхній вплив на організм, що перебуває на стадії найбільш інтенсивного розвитку [10].

Більшість дівчат використовують синтетичні косметичні засоби, що може пояснюватися більшою доступністю, відносно невеликою ціною та активною рекламою їх у ЗМІ. Майже всі опитані дівчата щоденно використовують засоби з догляду за волоссям та гігієнічні засоби; більшість з дівчат застосовують засоби для макіяжу, тобто має місце регулярний вплив активних хімічних речовин, у тому числі ПАР, що містяться у формулі гігієнічних та косметичних засобів. Під час вибору косметичного засобу більшість дівчат орієнтується на виробника, а також на аромат, чим успішно користуються виробники під час просування своєї продукції на ринок. При оцінці стану здоров'я дівчат найбільша кількість скарг стосувалася шкіри, ураження якої проявлялося у вигляді пересихання, свербіння та почервоніння. У третини опитуваних відмічалися

скарги на швидку втомлюваність та загальну слабкість, однак прямий взаємозв'язок загальних скарг з дією ПАР не був встановленим. Можливим є припущення про опосередкований шкідливий вплив ПАР на деякі функції організму внаслідок достатньо тривалого використання косметичних засобів, що містять ПАР. Незважаючи на регулярне використання косметичних засобів, переважна більшість дівчат оцінила стан свого здоров'я задовільним, що може пояснюватися високою швидкістю метаболізму та значною регенеративною здатністю підліткового організму. Отримані результати свідчать про необхідність проведення подальших досліджень з метою диференціювання впливу різних видів ПАР на організм дитини та розробки профілактичних заходів щодо уникнення їхньої шкідливої дії з урахуванням існуючих сучасних експериментальних досліджень.

Висновки

1. Дівчата-підлітки починають користуватися косметичними засобами достатньо рано – в середньому з 11,7 років, а тривалість використання косметичних засобів складає від 1 до 5 років.
2. Більшість дівчат використовують синтетичні косметичні засоби у зв'язку з їх доступністю та відносно невеликою ціною.
3. Практично всі засоби для догляду та для макіяжу, які дівчата щоденно використовують, містять у своєму складі поверхнево активні речовини, наслідки впливу яких на організм дитини вкрай важко або неможливо передбачити.
4. Під час оцінки стану здоров'я дівчат найбільша кількість скарг стосувалася шкіри, ураження якої проявлялося у вигляді пересихання, свербежу та почервоніння. У третини опитуваних відмічалися скарги на швидку втомлюваність та загальну слабкість, але безпосереднього зв'язку між цими скаргами та дією поверхнево активних речовин встановлено не було.
5. Незважаючи на регулярне використання косметичних засобів, переважна більшість дівчат оцінила стан свого здоров'я як задовільний, що може пояснюватися високою швидкістю метаболізму та значною регенеративною здатністю підліткового організму.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати свідчать про гостру необхідність проведення подальших досліджень з метою диференціювання впливу різних видів ПАР на організм дитини та розробки профілактичних заходів щодо уникнення їхньої шкідливої дії з урахуванням результатів існуючих сучасних експериментальних досліджень.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів під час підготовки даної статті.

References

1. Draelos ZD. Cosmetics: The Medicine of Beauty. *J Cosmet Dermatol*. 2015 Jun; 14(2): 91. doi: 10.1111/jocd.12146
2. Alani JI, Davis MDP, Yiannias JA. Allergy to cosmetics: A literature review. *Dermatitis*. 2013 Nov-Dec; 24(6): 283-90. doi: 10.1097/DER.0b013e3182a5d8bc
3. Draelos ZD. Facial skin care products and cosmetics. *Clin Dermatol*. 2014, 32(6): 809-12.
4. Vethamuthu M, Lira S, Diantonio E, Fares H. Review of innovations to improve fragrance bloom, release, and retention on skin from surfactant-rich cosmetics. *J Cosmet Sci*. 2017 Jan/Feb; 68(1): 133-6.
5. Seweryn A. Interactions between surfactants and the skin - Theory and practice. *Adv Colloid Interface Sci*. 2018 Jun; 256: 242-55. doi: 10.1016/j.cis.2018.04.002
6. Koppes SA, Ljubojevic Hadzavdic S, Jakasa I, Franceschi N, Jurakić Tončić R, Marinović B, et al. Stratum corneum profiles of inflammatory mediators in patch test reactions to common contact allergens and sodium lauryl sulfate. *Br J Dermatol*. 2017 Jun; 176(6): 1533-40. doi: 10.1111/bjd.15163
7. Boyer I, Burnett CL, Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, et al. Safety Assessment of PEGs Cocamine and Related Ingredients as Used in Cosmetics. *Int J Toxicol*. 2018 Sep/Oct; 37(2 suppl): 10S-60S.
8. Nicolopoulou-Stamati P, Hens L, Sasco AJ. Cosmetics as endocrine disruptors: are they a health risk? *Rev Endocr Metab Disord*. 2015; 16(4): 373–83. doi: 10.1007/s11154-016-9329-4
9. Vigan M, Castelain F. Cosmetovigilance: definition, regulation and use “in practice”. *Eur J Dermatology*. 2014 Nov-Dec; 24(6): 643-9. doi: 10.1684/ejd.2014.2493
10. Abbasi J. Chemicals in Consumer Products Associated With Early Puberty. *JAMA.* 2019 Apr 23; 321(16): 1556.

УДК [661.185: 612.017] - 053.66

ВЛИЯНИЕ СРЕДСТВ БЫТОВОЙ ХИМИИ, СОДЕРЖАЩИХ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА, НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ (ЧАСТЬ II)

Фролова Т. В., Щербань Н. Г., Стенковая Н. Ф., Атаманова Е. В., Кононенко Е. В.

Резюме. В последние годы увеличивается использование девушками-подростками косметических средств и декоративной косметики. Многие вещества, входящие в состав этих средств, являются токсичными для организма молодого человека и представляют опасность для здоровья. При частом употреблении косметических средств увеличивается поступление в организм различных химических веществ, в том числе поверхностно-активных, следствием чего есть риск возникновения аллергических реакций,

контактных дерматитов. *Целью исследования* было проведение независимого мониторинга особенностей использования девочками-подростками косметических средств, содержащих поверхностно-активные вещества. По специально разработанным анкетам проведен опрос 247 девушек-подростков в возрасте от 11 до 17 лет об особенностях использования ими косметических средств. Установлено, что девочки-подростки начинают использовать косметические средства достаточно рано, а продолжительность их использования в среднем составляет от 1 до 5 лет. Большинство девушек (75,6%) используют синтетические косметические средства. Почти все опрошенные девушки ежедневно используют средства по уходу за волосами и гигиенические средства; большинство из девушек применяют средства для макияжа, то есть имеет место регулярное воздействие поверхностно-активных химических веществ. При оценке состояния здоровья девушек наибольшее количество жалоб касалось кожи, поражение которой проявлялось в виде пересыхания, зуда и покраснения. У трети опрошенных отмечали жалобы на быструю утомляемость и общую слабость, однако, прямая взаимосвязь общих жалоб с действием поверхностно-активных веществ не была установлена. Возможным является предположение об опосредованном вредном воздействии поверхностно-активных веществ на некоторые функции организма вследствие достаточно длительного использования косметических средств, содержащих поверхностно-активные вещества. Несмотря на регулярное использование косметических средств, подавляющее большинство девушек оценило состояние своего здоровья удовлетворительно, что может объясняться высокой скоростью метаболизма и значительной регенеративной способностью подросткового организма.

Ключевые слова: девушки-подростки, состояние здоровья, средства бытовой химии, поверхностно-активные вещества.

UDC [661.185: 612.017] - 053.66

Influence Of Household Chemicals Containing Surface-Active Substances On The Health Of Teenage Girls (Part II)

Frolova T., Shcherban N., Stenkova N., Atamanova O., Kononenko O.

Abstract. The use of beauty products and decorative cosmetics by teenage girls is currently increasing. When buying any care product, teenagers almost never pay attention to the components contained in the product, do not think about how safe beauty and perfumery products are and what their effect on the growing body is. Many of the substances that make up these products are toxic to the body of a young person and pose a health hazard. With the frequent use of cosmetics, the entry of various chemicals, including surface-active substances, increases resulting in a risk of allergic reactions, contact dermatitis and intoxication. For a long time, the main anionic surfactant was aggressive sodium laurylsulfate (sodium laurylsulfate), which was later changed to sodium laurethsulfate, which, according to the manufacturers, has a softer effect. According to the opinion of foreign experts included in Cosmetic Ingredients Review – an organization that performs safety testing of cosmetic ingredients, sodium lauryl sulfate and related ammonium lauryl sulfate at a concentration of 2% cause skin irritation in experimental animals. The irritant effect of these ingredients increases with their concentration and time of skin contact. With prolonged use of agents containing these substances, they accumulate in the skin cells, disrupting the formation of the protective barrier of the epidermis.

The purpose of the study was to monitor independently the particular use of cosmetics containing surface-active substances by teenage girls.

Material and methods. Based on specially developed questionnaires, a survey of 247 teenage girls aged 11 to 17 years was conducted regarding features of using cosmetics.

Results and discussion. The obtained results showed that teenage girls began to use cosmetics quite early, and the average duration of their use was from 1 to 5 years. Most girls (75.6%) used synthetic cosmetics. Almost all interviewed girls used hair care and hygiene products daily; most of the girls used makeup products, that is, there is a regular effect of active chemicals, including surface-active substances. When choosing a cosmetic product, most girls focused on the manufacturer (73.1%) as well as on the aroma. According to the questionnaire, 22.6% of girls had to buy low-quality cosmetics. When assessing the girls' health status, the largest number of complaints related to the skin in the form of drying out, itching and redness. A third of the respondents noted complaints of fatigue and general weakness, but the direct relationship of general complaints with the effect of surface-active substanceshas were not established.

Conclusion. Almost all products for daily care and makeup contain surface-active substances, the effects of which on the teenager's body are difficult or impossible to predict. The vast majority of girls rated their health status satisfactorily, which can be explained by the high metabolic rate and significant regenerative ability of the teenage body.

Keywords: teenage girls, health status, household chemicals, surface-active substances.

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.

Стаття надійшла 07.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.260
УДК 616.61-006.6-089.87-036.65-08

Хареба Г. Г., Лісовий В. М., Щукін Д. В., Демченко В. М.

ЛОКАЛЬНІ РЕЦИДИВИ ПІСЛЯ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОЇ ХІРУРГІЇ ПУХЛИН НИРОК

Харківський національний медичний університет, Україна

urology.kharkiv@gmail.com

У роботі було поставлено завдання дослідити частоту та причини локальних рецидивів пухлин нирок після органозберігаючої хірургії, оцінити результати хірургічного лікування пацієнтів з локальним рецидивом, дослідити віддалені результати лікування хворих з рецидивом пухлини та оцінити прогностичне значення характеристик пухлини на розвиток рецидиву.

Найчастіше локальний рецидив пухлини був пов'язаний з нерадикальним видаленням пухлини – 67,7% всіх випадків, що підтверджується локалізацією пухлини в зоні первинної резекції новоутворення. Друге місце серед причин локальних рецидивів займає мультифокальність пухлини, яка була виявлена у 22,6% хворих. Проте не виключена і комбінація обох причин рецидиву (мультифокальність + рецидив в зоні резекції). Таких випадків було 2 (6,5%).

Дане дослідження показало, що загальна частота прогресії після органозберігаючої хірургії склала 4,95% (смерть від раку нирки + метастази + локальний рецидив). Ці дані були отримані на основі подальшого спостереження за 606 пацієнтами після операції, в середньому на протязі 45±2,1 місяців. В той же час, частота ізольованих локальних рецидивів для всієї когорти пацієнтів була 1,5%, що є досить низьким показником. Хоча кількість рецидивів безперечно залежить від рівня складності пухлини для органозберігаючої хірургії, та в даних випадках частота коливалася від 0% до 16,7% в залежності від характеристики новоутворення.

Очевидно, що частота виникнення рецидиву захворювання прямо пропорційна складності пухлини, що підлягає органозберігаючої хірургії. Згідно отриманим результатам, достовірними прогностичними критеріями підвищеного ризику виникнення локального рецидиву виявилися розмір пухлини >7 см, наявність внутрішньовенної інвазії та повторна органозберігаюча хірургія при рецидиві. Хоча такі критерії як: мультифокальність пухлини, інтрапаренхімна локалізація та наявність імперативних показань до органозберігаючої хірургії також були характерними для пацієнтів з більшою кількістю локальних рецидивів, але достовірність їх впливу не була доведена. Проте не можна заперечувати наявність значного впливу цих характеристик пухлини на віддалені онкологічні результати органозберігаючої хірургії.

Ключові слова: рак нирки, органозберігаюча хірургія, локальний рецидив, мультифокальність пухлини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в межах наукового напрямку кафедральних досліджень «Удосконалення та розробка методів діагностики і хірургічного лікування захворювань і травм органів черевної порожнини та грудної клітки, судин верхніх та нижніх кінцівок з використанням мініінвазивних методик у пацієнтів на високий ризик розвитку післяопераційних ускладнень».

Вступ. Згідно з даними світової літератури, випадки локального рецидиву раку нирки після органозберігаючої хірургії (ОЗХ) пухлин нирок коливаються від 0 до 10,6% випадків [1, 2]. Проте справжня частота рецидивів не повністю зрозуміла, так само як і причина його виникнення.

Механізм виникнення рецидиву пухлини не завжди зрозумілий. Причиною може бути: метастази самої пухлини всередині паренхіми нирки, мультифокальність, наявність позитивного хірургічного краю. На даний час, за даними літератури, позитивний хірургічний край при виконанні відкритої ОЗХ пухлин нирки зустрічається в 0-7% випадків [3]. Однак далеко не завжди, навіть при наявності позитивного хірургічного краю, у пацієнтів виникає рецидив захворювання і навпаки. В той же час не слід забувати про можливу інвазію пухлини в її псевдокапсулу, яка зустрічається в 25-39% випадків, яка може сягати глибини 3 мм [4, 5]. З цим пов'язують більшу частоту рецидивів після енуклеації пухлини, яка частіше виконується при найбільш складних пухлинах для збереження обсягу паренхіми і зменшення ризику пошкодження важливих анатомічних структур нирки. При цьому позитивний

хірургічний край може бути негативним. Імплантаційні метастази також можуть бути можливою причиною рецидиву. Хоча за даними літератури, пухлини паренхіми нирки мають мінімальний потенціал для імплантаційного метастазування в порівнянні з іншими пухлинами сечостатевої системи [6, 7].

Наразі локальний рецидив пухлини є значною медичною проблемою. У випадку появи нового новоутворення після ОЗХ, хірургічне втручання, а особливо повторна резекція нирки, виявляється дуже складним завданням. Окрім того, виявлення новоутворення в раніше оперованій нирці майже завжди викликають певні сумніви у пацієнта щодо якості виконання хірургом першої резекції та дискомфорт у самого хірурга при визначенні причин цього рецидиву.

Мета роботи – дослідити частоту та причини локальних рецидивів пухлин нирок після ОЗХ, оцінити результати хірургічного лікування пацієнтів з локальним рецидивом, дослідити віддалені результати лікування хворих з рецидивом пухлини та оцінити прогностичне значення характеристик пухлини на розвиток рецидиву.

Матеріал та методи дослідження. Був досліджений 31 пацієнт з локальним рецидивом пухлини нирки після ОЗХ, 13 (41,9%) з них ОЗХ була виконана в інших регіонах України. Серед цих 31 пацієнтів, середній розмір пухлини, що видалялася раніше, був 58,1±17,2 мм (мінімум – 15 мм, максимум – 220 мм), мультифокальність була у 4 (12,9%) хворих, розповсюдження в венозну систему спостерігалася у 8 (25,8%), інвазія в синусний або паранефральний жир – у 10 (32,3%), повністю інтраренальні пухлини – у 3 (9,7%) пацієнтів, абсолютні показання до ОЗХ – у 12 (38,7%) хворих. За стадією TNM на етапі первинної операції пацієнти розподілялися наступним чином: T1a – 5 (16,1%), T1b – 8 (25,8%), T2a – 4 (12,9%), T2b – 2 (6,5%), T3a – 12 (38,7%). У 3 (9,7%) хворих локальний рецидив спостерігався разом з віддаленими метастазами. Середній час спостереження до виявлення локального рецидиву був 32,1±2,7 місяця.

Прогностичне значення характеристик пухлини на розвиток рецидиву та частота рецидивів оцінювалася на основі результатів подальшого спостереження за 701 хворим після ОЗХ пухлин нирок, що були проведені на базі КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В. І. Шаповала» протягом 10 років (2010-2019 р.р). Для отримання онкологічних результаті лікування, був вибраний метод безпосереднього телефонного контакту зі всіма пацієнтами. В результаті вичерпну достовірну інформацію станом на лютий 2020 року вдалося отримати про 606 (86,4%) хворих.

Від кожного пацієнта отримано письмову згоду на проведення дослідження, згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавства України про охорону здоров'я та Гельсінської декларації 2000 р., директиви Європейського товариства 86/609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «Statistica 6.0». Для вивчення зв'язку між традиційними і потенційними прогностичними факторами використовувався уніваріантний аналіз. Значення p менше 0,05 розглядалося, як характеристика достовірності відмінностей.

Результати дослідження. Був проведений аналіз причин локального рецидиву пухлин нирки за допомогою співставленням даних КТ перед первинною операцією та після виникнення рецидиву, а також патоморфологічного дослідження видалених тканин після повторних операцій. В результаті виявлено, що рецидив в зоні резекції новоутворення, а значить найбільш вірогідно пов'язаний з неадекватним видаленням пухлини був в 21 (67,7%) випадку.

Локальні рецидиви, що пов'язані з мультифокальністю пухлини визнані у 7 (22,6%) хворих. Також в 2 (6,5%) випадках рецидивні пухлини локалізувались і в зоні резекції так і інших частинах нирки (мультифокальність + рецидив в зоні резекції).

Всього локальний рецидив поєднувався з метастазами в лімфовузли в 3 (9,7%) випадках. У 2 (6,5%) пацієнтів це була мультифокальна пухлина з метастазами в лімфовузли та ще у 1 (3,2%) хворого метастаз в лімфатичний вузол був при рецидиві з зони резекції.

У 8 (25,8%) випадках рецидивна пухлина розповсюджувалась у венозну систему. Інвазія в інтраренальні вени виявлена в 4 (12,9%) випадках. Інвазія в основну ниркову вену зафіксована у 2 (6,5%) пацієнтів. Рецидив пухлини з інвазією в нижню порожнисту вену після ОЗХ виявлений у 2 (6,5%) хворих: у 1 (3,2%) з розповсюдженням до підпечінкового відділу НПВ та у 1 (3,2%) – в інтраперікардіальний відділ НПВ.

Хірургічне лікування пацієнтів з локальним рецидивом було проведено у 28 (90,3%) хворих і 3 (9,7%) пацієнтам оперативне лікування не проводилося у зв'язку з наявністю у них віддалених метастазів. Повторна ОЗХ була виконана у 6 (19,4%) хворих, решті пацієнтів була проведена радикальна нефректомія. Враховуючи невелику кількість повторних ОЗХ, основні результати представлені щодо кожного пацієнта в **таблиці 1.**

З 6 пацієнтів, 3 (50%) мали абсолютні показання до ОЗХ (у 1-го єдина нирка, у 2-х двобічні пухлини). Середній розмір пухлини був 54,5±28,6 мм

Таблиця 1 – Результати повторної ОЗХ при локальному рецидиві

	Випадок 1	Випадок 2	Випадок 3	Випадок 4	Випадок 5	Випадок 6
Стать	Ч	Ч	Ч	Ч	Ж	Ж
Вік, років	63	38	64	60	67	54
ECOG статус	1	0	0	0	1	0
Єдина нирка	+	-	-	-	-	-
Двобічні пухлини	-	-	+	-	+	-
Розмір пухлини, мм	80	80	35	22	22	88
Інвазія в жир	+	-	+	+	-	-
Інвазія в збиральну систему	-	-	+	-	-	+
Інтрапаренхімна локалізація	-	+	-	-	-	-
Час операції, хв	370	120	155	90	95	90
Час ішемії (хв)	100	10	11,5	7	11	10
Гіпотермічна перфузія ex situ	+	-	-	-	-	-
Час ішемії, хв	100	10	11,5	7	11	10
Крововтрата, мл	4500	300	400	300	300	300
Ускладнення під час операції	Спленектомія, кровотеча	-	-	-	-	-
П/о кровотеча	-	+	-	-	-	-
Реоперація	-	Нефректомія	-	-	-	-
Олігоанурія	-	-	-	-	-	-
Гемодіаліз	-	-	-	-	-	-
Смерть пацієнта	-	-	-	-	-	-
Позитивний хірургічний край	-	-	-	-	-	+
Δ ШКФ, мл/хв	-6,6	-41,3	-10,2	-8,7	-2,5	+0,2

(у 3-х пацієнтів пухлини були >7см. В 2-х випадках відзначалася інвазія пухлини в паранефральний жир, ще в 2-х – інвазія в збиральну систему, у 1-го пацієнта пухлина була інтрапаренхімною. Середній час операцій був 166 хвилин. Теплова ішемія нирки застосовувалася в 5-х випадках і у 1 пацієнта була проведена екстракорпоральна резекція з холодовою перфузією. Теплова ішемія в середньому тривала 9,9±1,7 хвилин, а тривалість холодової була 100 хвилин. У 5-х пацієнтів крововтрата була на рівні мінімальних значень (300 мл), і 1-го хворого під час екстракорпоральної ОЗХ відзначалася значна крововтрата – 4500 мл. Періопераційні ускладнення спостерігалися в 2-х випадках. У одного пацієнта, внаслідок виражених склеротичних змін навколо нирки, операція ускладнилася травмою селезінки і йому була виконана спленектомія. Ще у одного хворого з великою інтрапаренхімною пухлиною в післяопераційному періоді відзначалася кровотеча з післяопераційної рани, що змусило виконати повторну операцію – нефректомію. Післяопераційної летальності не було. Позитивний хірургічний край був зафіксований в одному випадку. Ниркова функція при повторній ОЗХ зберігалася добре. Без урахування пацієнта якому була виконана вторинна нефректомія, зниження ШКФ було незначним: -5,6±3,9 мл/хв. Характерною рисою всіх повторних ОЗХ при рецидиві новоутворення була їх значна технічна складність внаслідок наявності склеротично змінених тканин навколо нирки та ниркових судин. Великі розміри рецидивної пухлини з інвазією пухлини в синусний жир та збиральну систему нирки також значно ускладнювали повторну ОЗХ, а невелику інтрапаренхімну пухлину важко було видалити завдяки складності її ідентифікації в нирці.

Смерть під час операції або в найближчому післяопераційному періоді при рецидивних пухлинах мала місце в 3 (9,7%) спостереженнях лише при вторинній нефректомії. Причини смерті були такими:

- пухлинна емболія легеневої артерії під час початку наркозу – 1 (3,2%);
- набряк мозку – 1 (3,2%);
- серцева недостатність – 1 (3,2%).

Віддалені результати лікування хворих з рецидивом пухлини. Орім 3 (9,7%) пацієнтів з рецидивними пухлинами нирки, що померли під час оперативного втручання, подальше спостереження проводилося за 28 (90,3%) хворими. Середній період спостереження склав 29,3±2,3 місяця (від 2-х до 96 місяців). Протягом періоду спостереження померли 13 (46,4%) пацієнтів. У всіх випадках причиною смерті була прогресія пухлини. Серед повторних ОЗХ з рецидивними пухлинами: 1 (3,6%) хворий помер через 39 місяців спостереження від раку нирки та у 1 (3,6%) пацієнта через 12 місяців спостереження виявлений повторний локальний рецидив пухлини.

Прогностичне значення характеристик пухлини на розвиток рецидиву. На основі інформації, що була отримана про 606 (86,4%) пацієнтів після ОЗХ, загальна частота рецидивів склала 4,95% (30 хворих). Ці рецидиви склалися з числа пацієнтів, що померли в різні періоди часу від раку нирки – 16 (2,6%), живих з метастазами – 5 (0,8%) та живих хворих з локальним рецидивом – 9 (1,5%) хворих. Середній час спостереження за хворими – 45±2,1 місяця, середній час спостереження до виявлення локального рецидиву був 28,3±2,6 місяця, а до виявлення метастазів – 40,2±3,1 місяця. Всі пацієнти були поділені на 8 груп в залежності від наявності у них певних характеристик пухлини і в кожній групі порівняна частота рецидивів. Дані про частоту рецидивів з урахуванням характеристик новоутворення наведені в **таблиці 2**.

Таблиця 2 – Частота рецидивів з урахуванням характеристик пухлини на основі подальшого спостереження за хворими

Характеристики пухлини при ОЗХ	Живі, локальний рецидив	p	Живі, метастази	p
Розмір >70 мм (N=76)	3 (3,9%)	<0,001	1 (1,3%)	>0,660
Розмір <70 мм (N=530)	6 (1,1%)		4 (0,8%)	
Внутрішньовенна інвазія (N=29)	3 (10,3%)	<0,001	2 (6,9%)	<0,001
Без внутрішньовенної інвазії (N=577)	6 (1,0%)		3 (0,5%)	
Мультифокальність (N=18)	1 (5,6%)	>0,153	1 (5,6%)	<0,026
Солітарна пухлина (N=588)	8 (1,4%)		4 (0,7%)	
ОЗХ при рецидиві (N=6)	1 (16,7%)	<0,002	0 (0,0%)	>0,826
ОЗХ без рецидиву (N=600)	8 (1,3%)		5 (0,8%)	
Вік >70 років (N=76)	0 (0,0%)	>0,253	1 (1,3%)	>0,660
Вік <70 років (N=530)	9 (1,7%)		4 (0,8%)	
ECOG: >2 (N=95)	2 (2,1%)	>0,608	0 (0,0%)	>0,328
ECOG: 0-1 (N=511)	7 (1,4%)		5 (1,0%)	
Інтрапаренхимні пухлини (N=25)	1 (4,0%)	>0,297	0 (0,0%)	>0,634
Екстрапаренхимні пухлини (N=581)	8 (1,4%)		5 (0,9%)	
Імперативні показання (N=143)	3 (2,1%)	>0,490	1 (0,7%)	>0,820
Відносні та елективні показання (N=463)	6 (1,3%)		4 (0,9%)	

За цими даними, локальний рецидив достовірно частіше спостерігався при розмірі пухлини >7 см, наявності внутрішньовенної інвазії та після повторних ОЗХ при рецидиві. Також аналіз показав, що виникненню віддалених метастазів достовірно сприяє: внутрішньовенна інвазія пухлини та мультифокальність новоутворення.

Обговорення отриманих результатів. В підсумку можна сказати, локальний рецидив є складною проблемою в лікуванні новоутворень нирок і він може мати різні причини. Згідно отриманих результатів, найчастіше локальний рецидив пухлини був пов'язаний з нерадикальним видаленням пухлини – 67,7% всіх випадків, що підтверджується локалізацією пухлини в зоні первинної резекції новоутворення. Друге місце серед причин локальних рецидивів займає мультифокальність пухлини, яка була виявлена у 22,6% хворих. Проте не виключена і комбінація обох причин рецидиву (мультифокальність + рецидив в зоні резекції). Таких випадків було 2 (6,5%).

Дане дослідження показало, що загальна частота прогресії після ОЗХ склала 4,95% (смерть від раку нирки + метастази + локальний рецидив). Ці дані були отримані на основі подальшого спостереження за 606 пацієнтами після операції, в середньому на протязі 45±2,1 місяців. В той же час, частота ізольованих локальних рецидивів для всієї когорти пацієнтів була 1,5%, що є досить низьким показником. Хоча кількість рецидивів безперечно залежить від рівня складності пухлини для ОЗХ, згідно результатів даного дослідження частота коливалася від 0% до 16,7% в залежності від характеристики новоутворення.

Очевидно, що частота виникнення рецидиву захворювання прямо пропорційна складності пухлини, що підлягає ОЗХ. Встановлено, що достовірними прогностичними критеріями підвищеного ризику виникнення локального рецидиву виявилися

розмір пухлини >7 см, наявність внутрішньовенної інвазії та повторна ОЗХ при рецидиві. Хоча такі критерії як: мультифокальність пухлини, інтрапаренхімна локалізація та наявність імперативних показань до ОЗХ також були характерними для пацієнтів з більшою кількістю локальних рецидивів, але достовірність їх впливу не була досягнута. Проте не можна заперечувати наявність значного впливу цих характеристик пухлини на віддалені онкологічні результати ОЗХ.

У той же час, прогностичними критеріями щодо виникнення віддалених метастазів виявилися внутрішньовенна інвазія пухлини та мультифокальність новоутворення.

У той же час хірургічне лікування рецидивних пухлин нирки є складним завданням. Особливо це стосується повторної ОЗХ при локальному рецидиві. Складність операції часто обумовлена великим розміром рецидивної пухлини, інтрапаренхімною локалізацією невеликої пухлини яку важко знайти, інвазією пухлини в синус нирки. Значно ускладнює повторну ОЗХ наявність склеротично змінених тканин навколо нирки та ниркових судин, що підвищує ризик травми анатомічно важливих структур органу. В даному дослідженні таких пацієнтів було всього 6 (21,4%).

Не менш складною операцією при рецидивних пухлин є і нефректомія. Локальний рецидив пухлини нирки, окрім вище означених технічних проблем, часто поєднується з метастазами в лімфатичні вузли – в 9,7% випадків. Ще більшої проблеми додає наявність внутрішньовенного розповсюдження рецидивної пухлини, яка зустрічалася в 25,8% випадків. Але найбільш складними є операції з приводу локального рецидиву при розповсюдженні пухлини в НПВ, яка була виконана у 2 (6,5%) пацієнтів.

Треба визнати, що справжня частота рецидивів пухлини в залишку нирки або в тканинах, що її оточують, ще не повністю зрозуміла і залежить від великої кількості факторів. Також для значної кількості випадків істинна причина виникнення рецидиву залишається під питанням, оскільки специфічні генетичні дослідження для виявлення клонального походження рецидивної пухлини практично недоступні.

Висновки. В результаті проведеного дослідження встановлено, що загальна частота прогресії після ОЗХ склала 4,95%, а ізольованого локального рецидиву – 1,5%. Прогностичними критеріями виникнення локального рецидиву виявилися: розмір пухлини >7 см, наявність внутрішньовенної інвазії та повторна ОЗХ при локальному рецидиві. Хірургічне лікування при локальному рецидиві пухлини нирки є дуже складним, особливо це стосується повторної ОЗХ та операцій при розповсюдженні пухлини в НПВ.

Перспективи подальших досліджень. Вивчити вплив критеріїв, характерних для пацієнтів з більшою кількістю локальних рецидивів, а саме мультифокальність пухлини, інтрапаренхімна локалізація та наявність імперативних показань до ОЗХ на віддалені онкологічні результати ОЗХ.

Referenses

1. Serni S, Vittori G, Frizzi J, Mari A, Siena G, Lapini A, et al. Simple enucleation for the treatment of highly complex renal tumors: Perioperative, functional and oncological results. *Eur J Surg Oncol.* 2015; 41(7): 934-40. PMID: 25957967. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.02.019
2. Wood EL, Adibi M, Qiao W, Brandt J, Zhang M, Tamboli P, et al. Local tumor bed recurrence following partial nephrectomy in patients with small renal masses. *J Urol.* 2018 Feb; 199(2): 393-400. doi: 10.1016/j.juro.2017.09.072
3. Marszalek M, Carini M, Chlosta P, Jeschke K, Kirkali Z, Knüchel R, et al. Positive surgical margins after nephron-sparing surgery. *Eur Urol.* 2012; 61(4): 757–63. PMID: 22136987. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.11.028
4. Azhar RA, de Castro Abreu AL, Broxham E, Sherrod A, Ma Y, Cai J, et al. Histological analysis of the kidney tumor-parenchyma interface. *J Urol.* 2015; 193(2): 415–22. PMID: 25111913. DOI: 10.1016/j.juro.2014.08.010
5. Chen X, Zhang Z, Du J, Bi XC, Sun G, Yao X. Optimal surgical margin in nephron-sparing surgery for T1b renal cell carcinoma. *Urology.* 2012; 79(4): 836–9. DOI: 10.1016/j.urology.2011.11.023
6. Micali S, Celia A, Bove P, De Stefani S, Sighinolfi MC, Kavoussi LR, et al Tumor seeding in urological laparoscopy: an international survey. *J Urol.* 2004; 171(6): 2151–4. PMID: 15126775. DOI: 10.1097/01.ju.0000124929.05706.6b
7. Tanaka K, Hara I, Takenaka A, Kawabata G, Fujisawa M. Incidence of local and port site recurrence of urologic cancer after laparoscopic surgery. *Urology.* 2008: 71(4): 728–34. PMID: 18279936. DOI: 10.1016/j.urology.2007.10.054

УДК 616.61-006.6-089.87-036.65-08

ЛОКАЛЬНЫЕ РЕЦИДИВЫ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ ХИРУРГИИ ОПУХОЛИ ПОЧЕК

Хареба Г. Г., Лесовой В. Н., Щукин Д. В., Демченко В. М.

Резюме. В работе была поставлена задача исследовать частоту и причины локальных рецидивов опухолей почек после органосохраняющей хирургии, оценить результаты хирургического лечения

пациентов с локальным рецидивом, исследовать отдаленные результаты лечения больных с рецидивом опухоли и оценить прогностическое значение характеристик опухоли на развитие рецидива.

Чаще всего локальный рецидив опухоли был связан с нерадикальным удалением опухоли - 67,7% всех случаев, что подтверждается локализацией опухоли в зоне первичной резекции новообразования. Второе место среди причин локальных рецидивов занимает мультифокальность опухоли, которая была обнаружена в 22,6% больных. Однако не исключена и комбинация обоих причин рецидива (мультифокальность + рецидив в зоне резекции). Таких случаев было 2 (6,5%).

Данное исследование показало, что общая частота прогрессии после органосохраняющей хирургии составила 4,95% (смерть от рака почки + метастазы + локальный рецидив). Эти данные были получены на основе дальнейшего наблюдения за 606 пациентами после операции, в среднем в течение 45±2,1 месяцев. В то же время, частота изолированных локальных рецидивов для всей когорты пациентов была 1,5%, что является достаточно низким показателем. Хотя количество рецидивов бесспорно зависит от уровня сложности опухоли для органосохраняющей хирургии, по результатам данного исследования частота колебалась от 0% до 16,7% в зависимости от характеристики новообразования.

Очевидно, что частота возникновения рецидива заболевания прямо пропорциональна сложности опухоли, подлежащей органосохраняющей хирургии. Установлено, что достоверными прогностическими критериями повышенного риска возникновения локального рецидива оказались размер опухоли >7 см, наличие внутривенной инвазии и повторная органосохраняющая хирургия при рецидиве. Хотя такие критерии как: мультифокальность опухоли, интрапаренхиматозная локализация и наличие императивных показаний к органосохраняющей хирургии также были характерны для пациентов с большим количеством локальных рецидивов, но достоверность их влияния не была доказана. Однако нельзя отрицать наличие значительного влияния этих характеристик опухоли на отдаленные онкологические результаты органосохраняющей хирургии.

Ключевые слова: рак почки, органосохраняющая хирургия, локальный рецидив, мультифокальность опухоли.

UDC 616.61-006.6-089.87-036.65-08

Local Recurrence after Organ-Saving Surgery of Kidney Tumors

Hareba G. G., Lisovyi V. M., Shchukin D. V., Demchenko V. M.

Abstract. *The purpose of the study* was to investigate the frequency and causes of local recurrences of renal tumors after organ-saving surgery, to evaluate the results of surgical treatment of patients with local recurrence, to investigate long-term results of treatment of patients with recurrent tumors, and to evaluate the prognostic value of tumor characteristics for the development of recurrence.

Material and methods. We examined 31 patients with local recurrence of renal tumor after organ-saving surgery, 13 (41.9%) of them were performed organ-saving surgery in other regions of Ukraine. The prognostic value of tumor characteristics for the development of recurrence and the frequency of recurrences were evaluated taking into account the results of further observation of 701 patients after organ-saving surgery of kidney tumors.

Results and discussion. The causes of local recurrence of renal tumors were analyzed by comparing CT data before primary surgery and after recurrence, as well as pathomorphologic examination of removed tissues after repeated operations. As a result, recurrence was found in the area of resection of the neoplasm. That is why, we concluded that the recurrence was the most likely associated with inadequate tumor removal which happened in 21 (67.7%) cases.

Local recurrences associated with multifocal tumor were found in 7 (22.6%) patients. Recurrent tumors were localized in the resection zone and other parts of the kidney (multifocal + recurrence in the resection zone) in 2 (6.5 %) cases. In total, local recurrence was combined with lymph node metastases in 3 (9.7%) cases. There was a multifocal tumor with lymph node metastases in 2 (6.5 %) patients and a recurrent lymph node metastasis in the resection zone in 1 (3.2 %) patient. There was the recurrent tumor spread to the venous system in 8 (25.8 %) cases. Intrarenal vein invasion was detected in 4 (12.9%) cases. Invasion into the main renal vein was recorded in 2 (6.5%) patients. The recurrence of tumor with invasion into the inferior vena cava after organ-saving surgery was detected in 2 (6.5%) patients: in 1 (3.2%) with spread to the subhepatic division of the inferior vena cava and in 1 (3.2%) to the intrapericardial department of the inferior vena cava.

Our study showed that the overall rate of progression after organ-saving surgery was 4.95 % (death from kidney cancer + metastases + local recurrence). These data were obtained from follow-up of 606 patients after surgery, with an average of 45±2.1 months. At the same time, the incidence of isolated local recurrence for the

entire cohort of our patients was 1.5%, which is quite low. Although the number of relapses undoubtedly depends on the level of tumor complexity for organ-saving surgery and in our cases the incidence ranged from 0 % to 16.7 % depending on the characteristic of the tumor.

Conclusion. It is obvious that the incidence of recurrence of the disease is directly proportional to the complexity of the tumor that is subject to organ-saving surgery. According to our data, reliable prognostic criteria for an increased risk of local recurrence were the following: the tumor size >7 cm, the presence of intravenous invasion and repeated organ-saving surgery at relapse. Although criteria such as: multifocal tumor, intraparenchymal localization, and the presence of imperative indications for organ-saving surgery were also characteristic for patients with more local recurrences, but the reliability of their effect was not achieved. However, it is undeniable that these tumor characteristics have a significant effect on long-term cancer outcomes.

Keywords: kidney cancer, organ-saving surgery, local recurrence, multifocal tumors.

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.

Стаття надійшла 04.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.267
УДК 616.13/14-018.74+616.16-005]:616.12-008.331.1]-036

Шевченко М. В., Медведчук Г. Я.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНЦІЇ ТА ПОРУШЕНЬ ПЕРИФЕРІЙНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Запорізький державний медичний університет, Україна

kafvb3@gmail.com

Стаття присвячена актуальній проблемі кардіології - стану периферійної гемодинаміки і дисфункції ендотелія у хворих на гіпертонічну хворобу. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією підвищується жорсткість судин, підвищується ймовірність утворення тромбозу і порушується перфузія життєво важливих органів. А також спостерігається порушення цілісності ендотелія, яке в свою чергу призводить до прогресування атеросклерозу. Разом ці механізми призводять до розвитку серцево-судинних ускладнень у цих пацієнтів.

Було обстежено 54 хворих на гіпертонію з I-III ступенями артеріальної гіпертензії, без ознак важкої серцевої недостатності та клінічно значної супутньої патології.

Були використані сучасні методи дослідження з метою вивчення наступних параметрів: швидкості кровотоку в спокою і після проби з реактивною гіперемією, з подальшим розрахунком коефіцієнту механочутливості і регіонарного периферійного опору в спокою і після реактивної гіперемії, плазмові рівні ендотеліальних вазоактивних чинників - ендотеліну-1 (ЕТ-1) і циклічного гуанозінмонофосфату (цГМФ).

У результаті дослідження у хворих з гіпертонічною хворобою I-III ступенів артеріальної гіпертензії були виявлені порушення вазорегулюючої функції ендотелія судин вже на ранніх стадіях захворювання, які проявилися у вигляді зниження регіонального кровотоку, механочутливості резистивних судин і підвищення реґіонарного периферійного опору, та характеризувалися порушенням балансу вазоактивних речовин (підвищенням ЕТ-1, зниженням цГМФ). В ході проведення кореляційного аналізу виявлені тісні взаємозв'язки між вмістом вазоактивних факторів в плазмі крові та показниками периферійної гемодинаміки у хворих на гіпертонічну хворобу по мірі розвитку артеріальної гіпертензії.

Таким чином встановлено, що при прогресуванні артеріальної гіпертензії під дією вазоконстрикторів підвищується жорсткість судин та виникають гемодинамічні розлади, що призводять до ураження органів-мішеней.

Ключові слова: артеріальна гіпертонія, ендотелін-1, периферійний опір.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є фрагментом НДР «Патогенетичні механізми розвитку, клініко-прогностичні аспекти та стратегія медикаментозної корекції ураження серцево-судинної системи при коморбідному перебігу деяких захворювань внутрішніх органів», № держ. реєстрації 0115U003876.

Вступ. За останні роки лікуванню пацієнтів з кардіоваскулярною патологією приділяють все більше уваги. Атеросклероз переважно вражає інтиму артеріальних судин, що характеризується відкладанням позаклітинних ліпідів, проліферацією та міграцією гладеньком'язових клітин, а також розвитком хронічного запалення [1, 2]. Це призводить до звуження просвіту судин та утворенню тромбу і, як результат до розвитку клінічних подій, таких, як ішемічна хвороба серця, захворювання периферійних артерій, інсульт.

У світі загальна поширюваність артеріальної гіпертензії у дорослих становить близько 30-45%. Згідно зі статистичними даними, станом на 2019 рік у 1,5 мільярдів осіб виявили підвищений артеріальний тиск. Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з основних факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань. В останні роки виявлено, що роль ендотелію полягає в підтриманні гомеостазу шляхом зберігання рівноваги між різнонаправленими процесами. Ендотелій приймає участь у регуляції вазодилятації та вазоконстрикції, сприяє вивільненню судинозвужуючих та судинорозширюючих речовин, бере участь в регуляції судинного тонусу, виробленні про- та протизапальних факторів, синтезі та пригніченні факторів проліферації та агрегації тромбоцитів. У патогенезі гіпертонічної хвороби особливе місце належить ендотеліальній дисфункції судин [3, 4]. Вивчення ролі ендотелію в патогенезі розвитку артеріальної гіпертензії сприяло розгляданню ендотелію як мішені для профілактики та лікуванні процесів, що формують цю серцево-судинну патологію. Згідно з рекомендаціями

Української асоціації кардіологів із профілактики та лікування артеріальної гіпертензії пропонується досліджувати показники, що характеризують жорсткість судин, як один із критеріїв ураження органів-мішеней, поруч із гіпертрофією лівого шлуночка, порушенням функції нирок, збільшенням товщини інтима-медіа, мікроальбумінурією [5]. З віком крупні судини втрачають еластичність та стають жорсткими [6, 7]. В додаток до структурних змін, артерії втрачають здатність до вазодилятації. За останні роки багатьма клінічними дослідженнями був підтверджений взаємозв'язок між прогресуванням артеріальної гіпертензії та ендотеліальної дисфункції [8, 9]. При гіпертонічній хворобі причини розвитку ендотеліальної дисфункції дуже різноманітні. Одними з них є порушення балансу утворення чи блокадою дії систем брадикініну та ендотеліального фактора релаксації (ЕФР) – оксиду азоту (NO) [10, 11]. Тому вивчення змін вазорегулюючої функції ендотелію при артеріальній гіпертензії направлені на зменшення негативного впливу на ендотеліальну стінку судин за рахунок зниження артеріального тиску, нормалізації ліпідного профілю крові та синтезу ендотеліальними клітинами оксиду азоту.

В зв'язку з цим **метою** даної **роботи** стало вивчення порушень вазорегулюючої функції ендотелію периферійних судин у хворих на гіпертонічну хворобу.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 54 хворих на гіпертонічну хворобу (28 чоловіків і 26 жінок). Із них – 13 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) I ступеня, 26 хворих з АГ II ступеня і 15 хворих з АГ III ступеня. Середній вік хворих склав 55,3±3,5 роки, без ознак вираженої серцевої недостатності і клінічно значущої супутньої патології. Систолічний артеріальний тиск складав 175,6±6,21 мм рт.ст., діастолічний АТ - 103,7±7,09 мм рт.ст. Тривалість захворювання від 5 до 15 років. В якості контролю була обстежена група з 20 практично здорових осіб, порівнянних за статтю та віком з основною групою. Функціональний стан судинного ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) оцінювали імуноферментним методом, враховуючи рівень ендотелійпродукуючих вазоконстрикторних і вазодилатуючих речовин: ендотеліну-1 (ЕТ-1) і циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ). З літературних джерел відомо, що підвищення вмісту цГМФ побічно свідчить про збільшення ЕФР. Вивчення показників периферійної гемодинаміки здійснювали за допомогою венозної оклюзійної плетізмографії.

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. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Отримані дані були оброблені методами варіаційної статистики та кореляційного аналізу. Аналіз отриманих результатів здійснено методами варіаційної статистики за допомогою критерію t-Стьюдента і F Фішера. Дослідження взаємозв'язків між ознаками здійснювали за допомогою кореляційного аналізу з обчисленням парного коефіцієнту r Спірмена. Усі статистичні процедури проводили з використанням пакетів прикладних програм «Microsoft Excel» та «Statistika for Windows».

Результати дослідження та їх обговорення. В останні роки доведено, що показники пружно-еластичних властивостей судин можуть бути незалежними критеріями прогнозу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань [9, 12]. При аналізі показників периферійної гемодинаміки (**табл. 1**), нами відзначено збільшення регіонарного судинного опору в 2,3 рази (p<0,01) як у спокої (РПОсп), так і у фазі реактивної гіперемії (РПОрг), зниження коефіцієнту механочутливості (КМЧ) до – 36,5% (p<0,01) і уповільнення регіонарного кровотоку на 31,6% (p<0,01) у спокої (ОШКсп), на 32,5% (p<0,01) після реактивної гіперемії (ОШКрг) у хворих на ГХ з АГ III ступеня в порівнянні з контролем.

Таблица 1 – Динаміка змін показників вазоактивних факторів ендотелію та показників периферійної гемодинаміки у хворих на гіпертонічну хворобу

Показники	Контрольна група, n=20	I ступінь АГ, n=7	II ступінь АГ, n=23	III ступінь АГ, n=9
ЕТ-1, пг/мл	6,04 ± 0,5	6,9 ±0,76	8,42 ± 0,83	10,17 ± 1,2
ЦГМФ, пмоль/мл	7,25 ± 0,76	6,41 ± 0,57	5,33 ± 0,73	5,29 ± 0,77**
ОШКсп, мл/100см /хв	2,86 ± 0,14	2,43 ± 0,21	2,29 ±0,15**	1,95 ± 0,15
ОШКрг, мл/100см/ хв	18,74 ± 0,57	16,18 ± 1,13	14,42 ± 0,55	12,53 ±1,05
КМЧ, %	-0,53 ± 2,23	-11,74 ± 6,03	-22,53 ± 3,34	-37,66 ± 10,04
РПОсп, у.о.	32,4 ± 1,94	46,78 ± 5.15	54,7 ± 10,25**	70,23 ± 10.01
РПОрг, у.о.	5,04± 0,47	6,92 ± 0,63	8,32 ± 0,46	10,81 ±1,32

Примітки: * p >0,05 у порівнянні з контрольною групою; ** p >0,05 достовірність відмінностей між групами.

Відомо, що між виразністю дисфункції ендотелію та рівнем артеріальної гіпертензії існує тісний зв'язок [8, 12]. В процесі вивчення отриманих данних спостерігалося, що вміст ЕТ-1 в плазмі крові був максимальним у хворих з III ступенем АГ, що на 75,3% (p<0,01) перевищувало показники контрольної групи. У хворих з АГ III ступеня також зазначено найбільш низький вміст цГМФ у плазмі крові, що на 31,8% (p<0,01) нижче в порівнянні з цим показником контрольної групи.

Данні багатьох експериментальних досліджень підтверджують дію оксиду азоту, як потужного ендогенного вазодилятатора та регулятора тонусу гладеньком'язової тканини, який впливає на вироблення факторів росту та активує антиоксидантний захист [13].

З урахуванням отриманих даних, ми провели кореляційний аналіз для виявлення взаємозв'язку між показниками, що характеризують функціональний стан ендотелію судин та показниками периферійної гемодинаміки. Кореляційні зв'язки, які ми визначили, дають можливість підтвердити патогенетичні механізми розвитку гіпертонічної хвороби з урахуванням ендотелійзалежних факторів. Результати кореляційного аналізу представлені в **таблиці 2**.

Таблиця 2 – Результати кореляційного аналізу ендотеліальних вазоактивних чинників і показників периферійної гемодинаміки у пацієнтів з гіпертонічною хворобою

Показники	ЕТ-1	ЦГМФ
ОШКсп	-0,52	0,35
ОШКрг	-0,65	0,42
КМЧ	-0,64	0,44
РСОсп	0,65	-0,36
РСОрг	0,68	-0,43

Серцево-судинні ефекти ЕТ-1 не обмежуються прямою дією пептиду на гладеньком'язові клітини судин та міокарда. Існують дані про взаємодію ЕТ-1 з іншими гуморальних системами, що беруть участь в регуляції судинного тонусу і водно-електролітного балансу. При розгляді кореляційної матриці плазмового рівня ЕТ-1, спостерігається, що значення цього пептиду знаходиться в тісному кореляційної залежності не тільки від рівня артеріального тиску, але і сприяє підвищенню регіонарного судинного опору, яка підтверджується сильним кореляційним зв'язком з РСОсп і РСОрг (r = 0.65; r = 0.68; p <0,05).

Дане дослідження показало, що високий рівень ЕТ-1 пригнічує утворення NO у пацієнтів з гіпертонічною хворобою про що свідчать негативні кореляційні зв'язки між плазмовим рівнем ЕТ-1 і вмістом цГМФ в плазмі крові (r=-0,41; p <0,05). Наші результати узгоджуються з літературою. Так дослідження L. Spinarova та співавт. у хворих на гіпертонічну хворобу показали, що плазмовий рівень ЕТ-1 та його попередника корелює не тільки зі зміненими показниками гемодинаміки, але і зі значеннями тромбоксана, простацикліна Г, с NO виявлений негативний кореляційний зв'язок [14].

Таким чином, гіперфункція ЕТ-1 перешкоджає розслабленню гладеньком'язових клітин під дією ЕФР або зменшує його. Ми визначили сильний негативний зв'язок між вмістом ЕТ-1 в плазмі крові у хворих на гіпертонічну хворобу і показниками регіонарного судинного кровотоку ОШКсп і ОШКрг (r=-0,52; r=-0,65; p <0,05) і коефіцієнтом, який визначає механочутливість резистивних судин (r=-0,64; p <0,05). При застосуванні блокатора рецепторів ЕТ-1 босентана суттєво знизилися середній артеріальний тиск і системний опір, що підкреслює важливу роль ендогенного ЕТ-1 в регулюванні судинного тонусу і артеріального тиску [10].

Результати наших досліджень свідчать, що ЕТ-1 виконує сильну і тривалу вазоконстрикцію, викликаючи тим самим підвищення судинного опору, зниження регіонарного кровотоку та механочутливості артеріол, посилюючи таким чином дисфункцію ендотелія.

Результати експериментальних досліджень доводять, що NO діє як потужний ендогенний вазодилятатор та регулятор тонусу гладеньком'язової тканини, а також впливає на вироблення чинників росту, пригнічує процеси проліферації фібробластів та гладком'язових клітин стінки судин, активуючи антиоксидантний захист [15].

У рамках цієї роботи було особливо цікавим і визначення результатів кореляційної матриці значимих чинників, які впливають на активність цГМФ у пацієнтів на гіпертонічну хворобу. Літературні дані також вказують на можливу участь NO в механізмах розвитку артеріальної гіпертензії. Таким чином, блокада NO-синтетази призводить до вазоконстрикції, підвищення судинного опору і, у свою чергу, до збільшення артеріального тиску [9].

Це підтверджується наявністю достовірної середньої сили негативного кореляційного зв'язку між вмістом цГМФ в плазмі крові та регіонарного судинного опору як у спокою, так і у фазі реактивної гіперемії (r=-0,36; r=-0,43; p <0,05). При NO-залежній вазодилятації спостерігалося збільшення ОШКсп і ОШКрг (r=0.35; r=0.42; p <0,05), підвищення механочутливості резистивних судин (r=0.44; p <0,05).

Таким чином, в ході цього дослідження спостерігалося, що на вміст NO в плазмі крові впливає не тільки на артеріальний тиск, але і концентрація

ЕТ-1, рівень регіонарного судинного опору, швидкість регіонарного кровотоку і механочутливість кровоносних судин. При аналізуванні вазоактивних речовин було виявлено, що при прогресуванні артеріальної гіпертензії відбувається порушення балансу з перевагою їхніх вазоконстрикторних можливостей, що призводить до стійкого підвищення артеріального тиску, зростанню жорсткості судин та перебудові органів-мішеней.

Висновки. Таким чином, отримані дані свідчать, що ендотелійзалежна вазодилатація артеріальних судин у хворих на гіпертонічну хворобу порушена.

1. У хворих на гіпертонічну хворобу в порівнянні зі здоровими особами спостерігаються порушення функціонального стану судинного ендотелію, що характеризуються підвищенням плазмового рівня ЕТ-1 і зниженням вмісту цГМФ у плазмі крові.
2. У хворих на гіпертонічну хворобу в порівнянні зі здоровими особами визначається порушення периферійної гемодинаміки у вигляді зниження механочутливості судинного ендотелію, сповільнення регіонарного кровотоку і підвищення регіонарного судинного опору.
3. Встановлено тісну взаємодію між вмістом ендотеліальних вазоактивних факторів (ЕТ-1, цГМФ) і характером і ступенем виразності порушень периферійної гемодинаміки у хворих на гіпертонічну хворобу.

Перспективи подальших досліджень. Такі рекомендації зумовлені доведеним самостійним прогностичним значенням та можливістю використання цих показників для оцінки сумарного ризику ускладнень артеріальної гіпертензії, для поліпшення прогнозу і збільшення тривалості життя хворих з патологією серцево-судинної системи. Основа яких полягає в нормалізації функціонального стану ендотелію судин у хворих на гіпертонічну хворобу.

References

1. Charakida M, Masi S, Lüscher TF, Kastelein JJ, Deanfield JE. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. *European Heart Journal.* 2010; 31: 2854–61.
2. Münzel T, Camici GG, Maack C, Bonetti NR, Fuster V, Kovacic JC. Impact of Oxidative Stress on the Heart and Vasculature. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 70(2): 212-29.
3. Kuzmynova NV, Serkova VK. Funktsionalnyi stan sudynnoho endoteliyu u khvorykh na hipertonichnu khvorobu [Functional state of vascular endothelium in patients with hypertension]. *Ukr terapevt zhurn*. 2008; 2: 21–7. [Ukrainian]
4. Biletsky SV, Boyko VV, Petrynych OA, Kazantseva T.V. Endothelial dysfunction and arterial hypertension [literature review]. *Clinical and Experimental Pathology*. 2017; 1(59): 16–163.
5. 2018 ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. 2018. Available from: https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of
6. Parker BA, Tschakovsky ME, Augeri AL, Polk DM, Thompson PD, Kiernan FJ. Heterogenous vasodilator pathways underlie flowmediated dilation in men and women. *American journal of physiology*. 2011; 301: H1118–26.
7. Eberth JF, Gresham VC, Reddy AK, Popovic N, Wilson E, Humphrey JD. Importance of pulsatility in hypertensive carotid artery growth and remodeling. *J Hypertens*. 2009; 27(10): 2010-21.
8. Lyusov VA, Metelska VA, Ohanov RH. Riven oksydu azotu v syrovattsi peryferiynoi krovi khvorykh z riznym stupenem tyazhkosti arterialnoi hipertenziyi [The level of nitric oxide in serum of peripheral blood of patients with different severity of arterial hypertension]. *Kardiolohiya*. 2011; 12(51): 23–8. [Ukrainian]
9. Samolyuk MO, Hryhoryeva NYu. Otsinka endotelialnoi dysfunktsiyi ta mozhlyvosti yiyi korektsiyi na suchasnomu etapi u khvorykh sertsevo-sudynnymy zakhvoryuvannyamy [Evaluation of endothelial dysfunction and the possibility of its correction at the present stage in patients with cardiovascular diseases]. *Kardiolohiya*. 2019; 59(3S): 4-9. [Ukrainian]
10. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS, et al. Endothelin. *Pharmacological Reviews*. 2016; 68(2): 357-418.
11. Mordi I, Mordi N, Delles C, Tzemos N. Endothelial dysfunction in human essential hypertension. *Journal of Hypertension*. 2016; 34(8): 1464-72.
12. Koivistoinen T, Lyytikäinen LP, Aatola H, Luukkaala T, Juonala M, Viikari J, et al. Pulse Wave Velocity Predicts the Progression of Blood Pressure and Development of Hypertension in Young Adults. *Hypertension*. 2018 Mar; 71(3): 451-6.
13. Gungor ZB, Sipahioglu N, Sonmez H, Ekmekci H, Toprak S, Ayaz G, et al. Endothelial Dysfunction Markers in Low Cardiovascular Risk Individuals: Comparison of Males and Females. *Journal of Medical Biochemistry*. 2017; 36(1): 62-72.
14. Špinarová L, Toman J, Pospíšilová J, Souček M. Kára T, Štejfa M. Humoral response in patiens with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 1998; 65: 227-32.
15. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood pressure*. 2018; 27(6): 314– 40.

УДК 616.13/14-018.74+616.16-005]:616.12-008.331.1]-036

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И НАРУШЕНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Шевченко М. В., Медведчук Г. Я.

Резюме. Статья посвящена актуальной проблеме кардиологии – состоянию периферической гемодинамики и эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью. У пациентов с артериальной гипертензией повышается жесткость сосудов, увеличивается вероятность тромбообразования и нарушается перфузия жизненно важных органов, а также происходит нарушение целостности эндотелия, что приводит к прогрессированию атеросклероза. Все вместе эти механизмы приводят к развитию сердечно-сосудистых осложнений у этих пациентов.

С этой целью было обследовано 54 больных гипертонической болезнью с I-III степенями артериальной гипертензии, без признаков выраженной сердечной недостаточности и клинически значимой сопутствующей патологией.

Были использованы современные методы исследования с целью изучения следующих параметров: объемной скорости кровотока в покое и после пробы с реактивной гиперемией, с последующим вычислением коэффициента механочувствительности и регионарного периферического сопротивления в покое и после реактивной гиперемии. Также изучался плазменный уровень эндотелиальных вазоактивных факторов – эндотелина-1 (ЭТ-1) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ).

В результате исследования у больных гипертонической болезнью с I-III степенями артериальной гипертензии были выявлены нарушения вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия уже на ранних стадиях заболевания, которые проявлялись в виде снижения регионарного кровотока, механочувствительности резистивных сосудов и повышения периферического сопротивления, а также характеризовались нарушением баланса вазоактивных веществ (повышением ЭТ-1, снижением цГМФ). В ходе проведения корреляционного анализа выявлены тесные взаимосвязи между содержанием вазоактивных факторов в плазме крови и показателями периферической гемодинамики у больных гипертонической болезнью по мере развития артериальной гипертензии.

Таким образом установлено, что с прогрессированием артериальной гипертензии под воздействием вазоконстрикторов увеличивается жесткость сосудов и возникают гемодинамические нарушения, приводящие к поражению органов-мишеней.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эндотелин-1, периферическое сопротивление.

UDC 616.13/14-018.74+616.16-005]:616.12-008.331.1]-036

Features of the Course of Endothelial Dysfunction and Disorders of Peripheral Hemodynamics of Patients with Hypertension

Shevchenko M. B., Medvedchuk G. Ya.

Abstract. The article deals with the urgent problem of cardiology concerning the state of peripheral hemodynamics and endothelial dysfunction in patients with hypertension. Patients with arterial hypertension have vascular stiffness increases, the likelihood of thrombosis increases, and perfusion of vital organs. There is also a violation of the integrity of the endothelium, which, in turn, leads to the progression of atherosclerosis. Together, these mechanisms lead to the development of cardiovascular complications in these patients.

Material and methods. The authors examined 54 patients with hypertension with I-III degrees of arterial hypertension without signs of severe heart failure and clinically significant concomitant pathology.

The authors used modern research methods. The following parameters were studied: the volumetric blood flow velocity at rest and after a test with reactive hyperemia, followed by the calculation of the coefficient of mechanosensitivity and regional peripheral resistance at rest and after reactive hyperemia. We also studied the plasma level of endothelial vasoactive factors - endothelin-1 (ET-1) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP).

Results and discussion. As a result of a study we detected patients with hypertension with I-III degrees of arterial hypertension, who had violations of the vasoregulatory function of the vascular endothelium in the early stages of the disease. It was manifested as a decrease in regional blood flow, mechanosensitivity of resistive vessels and an increase in peripheral resistance, as well as a violation of the balance of vasoactive substances (increase in ET-1, decrease in cGMP). In the course of the correlation analysis, we found close relationship between the content of vasoactive factors in blood plasma and peripheral hemodynamics in patients with

hypertension as the development of arterial hypertension. Our study showed that high levels of ET-1 suppress NO formation in patients with hypertension, as evidenced by the negative correlation between plasma ET-1 levels and cGMP content in blood plasma (r = -0.41; p <0, 05). Our results are consistent with the literature. Thus, the study by L. Spinarova et al. hypertensive patients showed that plasma ET-1 and its precursor correlated not only with altered hemodynamics but also with values of thromboxane, prostacyclin G, with NO a negative correlation was found. In this way, ET-1 hyperfunction prevents or reduces EGF smooth muscle cell relaxation. We determined a strong negative relationship between the content of ET-1 in blood plasma in patients with hypertension and the rates of regional vascular blood flow OHSKsp and OshKrg (r = -0.52; r = -0.65; p <0.05) and coefficient that determines the sensitivity of resistive vessels (r = -0.64; p <0.05).

Conclusion. Thus, it can be noted that with the progression of arterial hypertension under the influence of vasoconstrictors, vascular stiffness increases and hemodynamic disturbances occur, leading to damage to target organs.

Keywords: arterial hypertension, endothelin-1, peripheral resistance.

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.

Стаття надійшла 23.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.273
UDC [616.34-002.1:579.61]

Zaichenko K. [1]***, Gavrylyuk V.*** [1]***, Klenina I.*** [2]***, Sklyar T.*** [1]***,***
Sokolova I. [1]***, Tatarchuk O.*** [2]***, Vishnarevskaya N.*** [2]

DETERMINATION OF THE INTESTINAL MICROBIOME COMPOSITION IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE AND ULCERATIVE COLITIS OF DIFFERENT AGE CATEGORIES AND SEX

[1]Oles Honchar Dnipro National University, Dnipro, Ukraine

[2]SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

zaychkatya@gmail.com

The study of the interconnection between the quantitative and qualitative composition violation of the gastrointestinal tract microbiome and the development of inflammatory bowel diseases requires constant monitoring and detailed study due to the worldwide growing incidence and the inconsistency of data on gender and age-related differences in the course of diseases.

Material and methods. 72 samples of biological material from the colon were examined. Identification of microorganisms was carried out in according to Bergey's bacterial identification schemes and with the help of the chromogenic nutrient media "Graso Biotech".

Results and discussion. To establish the correlation between the intestinal microbiome and inflammatory bowel diseases, taking into account age and gender characteristics, an analysis of the intestinal microbiome composition was made in 72 patients with IBD of different age and gender: patients with Crohn's disease (n = 23) and ulcerative colitis (n = 49).

According to the analysis, significant changes were found in the microbial landscape of the digestive system in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. It was shown that in middle-aged patients, the detection frequency of a decompensated form of dysbiotic disorders was higher compared with young patients. In the analysis of symbiotic microbiota, significant deviations in the composition of *Bifidobacterium spp.* were found in middle-aged patients with Crohn's disease. Decrease in titers of typical *Escherichia coli* was usually observed in patients with ulcerative colitis. In the analysis of opportunistic microbiota, it was shown that among all patients with inflammatory bowel diseases, a high frequency of *Staphylococcus spp.* and fungi of the genus *Candida* detection was recorded in middle-aged people. Indicators for identifying opportunistic enterobacteria were highest in patients with ulcerative colitis in middle-aged men and women, while in patients with Crohn's disease, the incidence rate of opportunistic enterobacteria was higher in young people.

Conclusion. Due to examination results of patients with inflammatory bowel diseases of various age categories and sex it has been revealed significant imbalances in the gastrointestinal tract microbiome in 100% of patients. The decompensated form of dysbiotic disorders in patients with Crohn's disease prevailed among both sex – 34.8% of women and 30.45% of men, while among patients with ulcerative colitis a subcompensated form of dysbiosis was found mainly in young women – 20.4%. In both Crohn's disease and ulcerative colitis, the frequency of decompensated dysbiotic form dominated in middle-aged patients.

The largest changes in the analysis of symbiotic microbiota representatives were observed in the composition of *Lactobacillus spp*., the concentrations of those were reduced in 100% of patients with inflammatory bowel diseases. In the analysis of opportunistic microbiocenosis, it was found that among all patients with inflammatory bowel diseases, a high detection frequency of bacteria of the genus *Staphylococcus* and fungi of the genus *Candida* was observed in middle-aged people.

Keywords: intestinal dysbiosis, Crohn's disease, ulcerative colitis, opportunistic microbiota, associative symbiotic microbiota.

Research relation to the programs, plans, and department themes. The work is carried out within the framework of the initiative topic "The biological basis of the functioning of the microbiocenoses of the environment and the human body", the State Registration Number is 0119U100097.

Introduction. The intestinal tract is a habitat for a huge number of various bacterial species, viruses and fungi, collectively called the gut microbiome. The intestinal microbiota carries out important functions for the host's metabolism as well as for the development and functioning of the immune system [1]. However, in recent years, intestinal microbiota has been considered as the main causative agent of inflammatory bowel diseases (IBD) due to growing evidence that it can function as a “self-antigen” in Crohn’s disease (CD) and ulcerative colitis (UC) [2]. For unknown reasons, the incidence of UC and CD is increasing worldwide. At the international level, the incidence of IBD is 0.5-24.5 cases per 100,000 population for UC and 0.1-16 cases per 100,000 population for CD. Overall, the prevalence of IBD is 396 cases per 100,000 people / year. Nearly 1.5 million people in the United States and over 2 million in Europe suffer from these diseases [3]. It is estimated that in 1 out of 5 people with UC, the disease is proceeding extremely difficult, the general state of the patients is not improving with the help of medicines, due to which the removal of the inflamed colon becomes a necessity. Around 60-75% of people with CD are in need of surgery to repair damage to their digestive system and to treat complications of CD [4]. Unfortunately, the metabolic biomarkers of the gut microbiome, which are probably involved in pathogenesis of IBD remain unclear. Therefore, the question of whether changes in the composition of the intestinal microbiota the cause or consequence in inflammatory bowel diseases are, is still under discussion. Considering this, research of intestinal microbiocenosis quantitative and qualitative composition in patients with CD and UC are relevant since the use of chemotherapy and standard treatment methods are usually not successful due to a contradictory etiology. Insufficient attention to age and gender characteristics of the diseases course leads to late diagnostics and possible complications with prolonged exacerbations. Thus, a deeper understanding of these differences is an important step that will provide an individual approach to the treatment of a particular patient.

The purpose and objectives of the study. *The purpose of the work* was to analyze the intestinal microbiome composition in patients with CD and UC of different ages and sex.

To achieve the goal, the following tasks were set:

- to determine the intestinal microbiome composition of SI “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” patients;
- to conduct a comparative analysis of the intestinal microbiocenosis composition to identify the links between the eubiosis violation and IBD;
- to identify differences in quantitative and qualitative indicators in the intestinal microbiome composition in people with CD and UC of different age categories and sex.

Material and methods. The researches were conducted on the basis of the SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" in the research sector.

All enrolled patients signed patient informed consent, the study conducted in accordance to 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.

From 2017 to 2019, 72 patients of different sex and age with IBD: CD and UC were examined. Diseases diagnosis was carried *via* laboratory and instrumental research methods.

Anamnesis collecting included information analysis of disease dynamics, symptoms and the presence of inflammatory bowel diseases in relatives.

An endoscopic examination was conducted in order to identify the inflammatory process, evaluate its activity, collect biopsy samples of the intestinal mucosa for their further histological examination. With the help of histological researches the lymphocytic transmural infiltration with intermittent spread was revealed.

Laboratory methods were used to evaluate inflammatory processes and nutritional status. Blood analysis of patients with inflammatory bowel diseases had showed anemia, leukocytosis, thrombocytosis, accelerated erythrocyte sedimentation rate (ESR), and an increase in the level of C-reactive protein (CRP), which is a marker of the inflammation presence in the body. In patients with inflammatory bowel diseases, hypergammaglobulinemia (elevated IgG concentrations) was observed, and in some cases, selective IgA deficiency (IgA < 7 mg / dl) was manifested. By immunochromatographic method the level of calprotectin in feces was calculated, the indicators of which were increased (> 50 μg / g) in inflammatory bowel diseases.

The study of the intestinal microbiome composition and the degree of dysbiotic disorders by qualitative and quantitative indicators was carried out by

microbiological analysis methods; species identification of clinical isolates – representatives of normal, opportunistic aerobic and anaerobic microbiota was identified according to Bergey's bacterial identification schemes [5]. The chromogenic nutrient media "Graso Biotech" were being used during the research.

Descriptive statistic was used for statistical analysis of the data; the comparison of the mean values of variables was carried out using parametric methods (Student's t-test) for the normal distribution of the data measured on the interval scale. Differences between the two indicators were considered significant at $p < 0.05$. The correspondence of the characteristics of distribution to the normal distribution law was verified using Mann-Whitney U-test. To compare the particle distribution of two or more variables, the $\chi 2$ test was used. Correlation analysis was performed by Pearson. All calculations were performed in SPSS 9.0 for Windows.

Results and discussion. To establish the correlation between the intestinal microbiome and IBD, taking into account age and gender characteristics, an analysis of the intestinal microbiome composition was made in 72 patients with IBD of different age and gender: patients with CD (n = 23) and UC (n = 49). Most patients were young – 68%, middle-aged patients accounted 32%. All patients were divided according to the world health organization (WHO) classification from 25 to 44 years old – young-aged, 44-60 years old – middle-aged. The average age of patients with IBD was 36 years. Among the examined patients there were 37 women (51.4%) and 35 men (48.6%). Both young men and young women prevailed among patients with CD and UC (**Fig. 1**). CD was found in 7% of middle-aged women and 4.2% of men, while among middle-aged patients with UC, men predominated – 11.1% versus 9.7% of women. Among the young patients with CD, the dominant group was men (11.1%), and among patients with UC – women (25%).

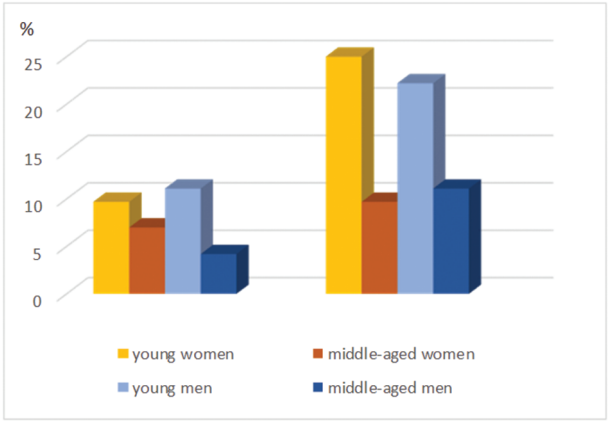

Fig. 1. The incidence rate of Crohn's disease (left) and ulcerative colitis (right) in patients of different ages and sex

During the colon microbiocenosis state analysis profound changes were found in the qualitative and quantitative microbiota composition in 100% of patients with IBD. According to the degree of dysbiotic disorders, dysbacteriosis of second and third degree was established. Among patients with CD, third degree dysbiosis was found in 21.7% of young men, 17.4% of young and middle-aged women, and 8.75% of middle-aged men (**Fig. 2**). Second degree dysbacteriosis was found mainly in young people (about 13%), and only two middle-aged patients had second degree dysbacteriosis.

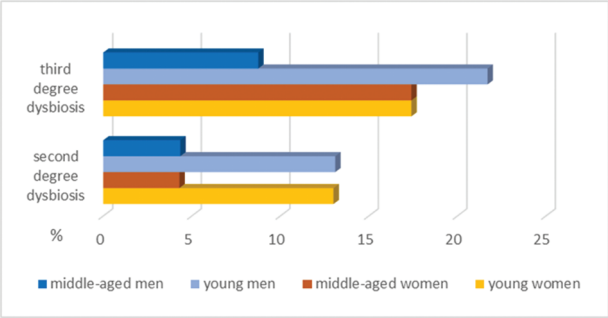

Fig. 2. The frequency of the dysbiosis degree detecting in patients of different ages and sex with Crohn's disease

In the examined patients with UC, the intestinal dysbiosis was also found mainly with a third severity degree – in 59.1% of people, of which 32.6% were young women and men, 14.3% and 12.2% of middle-aged men and women respectively (**Fig. 3**). A subcompensated form of dysbiosis was most often diagnosed in young women (20.4%) and men (16.3%), and least often among representatives of the middle-aged group (2.1% of each gender patients).

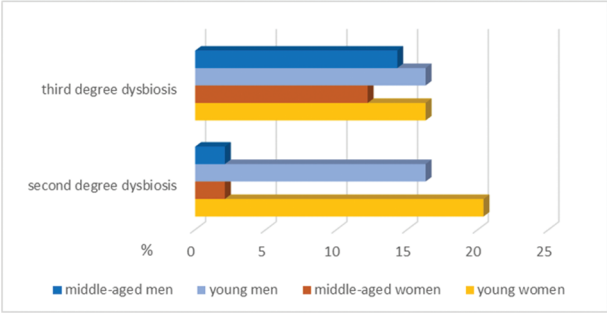

Fig. 3. The frequency of the dysbiosis degree detecting in patients of different ages and sex with ulcerative colitis

Using the connection between the condition, function of intestinal microbiota and IBD phenotypes, the great progress has been made in the last decade in diagnostic sphere. A lot of studies have proposed to introduce the concept of a microbial dysbiosis index for diagnosing diseases. The microbial dysbiosis

index, calculated on the basis of fecal samples before treatment, in addition to what differs in patients with inflammatory diseases from control healthy people, can be used to differentiate CD from UC [6]. The data about interconnection between the patients' age and the characteristics of IBD in the literature are contradictory and often depend on local clinical practice, which makes comparison between population groups more challenging [7]. However, age differences in gender distribution increase the likelihood that the cumulative effects of sex hormones, such as estrogen, after puberty may play a role in the development of IBD. Garcia-Rodriguez et al reported that both long-term hormone replacement therapy and oral contraceptives were associated with an increased risk of developing CD [8]. Different sex steroids concentrations can contribute to differences in the immune system of patients, since sex steroids can affect the immune cells function by binding to specific receptors that are expressed on these cells. Certainly, IBD in patients of different ages have specific pathogenetic features, clinical and morphological manifestations. Thus, in elderly patients, diseases often develop on the background of concomitant pathology, for instant, hypertension, coronary heart disease, diabetes mellitus, chronic non-specific lung diseases. It is noted that in elderly patients the classic symptomatology of both long-term chronic and recent diseases has changed, the symptoms are smoothed out or even inverted, which often disorientates the doctor. The asymptomatic IBD clinical picture in the middle-aged patients can be combined with a more severe, complicated disease course. Moreover, in the middle-aged patients, quantitative changes in the intestinal microbiota also occur, namely, a decrease in the number of bacterial genera such as *Bifidobacterium, Bacteroides* and *Lactobacillus* is observed, which also contributes to a more severe course of the disease.

A ratio quantitative indicators analysis of various intestinal microbiocenosis representatives in patients with CD revealed significant deviations in the titers of certain symbionts – representatives of the genera *Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterococcus* and bacteria of the *Escherichia coli* species with normal enzymatic activity (NEA) (**Fig. 4**). In all patients with CD, there was a decrease in the number of *Lactobacillus spp.* to 10^0-10^5 CFU / g at normal rates of 10^7-10^8 CFU / g. A decrease in *Bifidobacterium spp.* titers to 10^4-10^7 CFU / g was observed in all studied groups, except of young female patients, who had the normal range of the *Bifidobacterium* genus members – 10^9-10^{10} CFU / g. 66.6% of middle-aged men were diagnosed with *Bifidobacterium spp.* imbalance, while only 12.5% of young men had reduced concentrations of these bacteria in the intestinal microbiome. Among

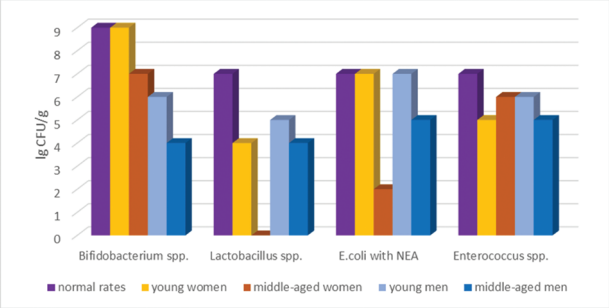

Fig. 4. Comparative analysis of symbiotic intestinal microbiota quantitative indicators in patients with Crohn's disease

middle-aged women, quantitative changes were observed in 40% of the studied patients. The drop in the *Enterococcus spp.* titers had slightly less pronounced character. At a normal 10^7-10^8 CFU / g, a decrease in concentrations of *Enterococcus* species to 10^5-10^6 CFU / g was diagnosed in 66.6% of middle-aged men, 12.5% of young men, 14.3% and 20% of young and middle-aged women, respectively. There was also a decrease in the bacteria titers of the *E. coli* with NEA to 10^2-10^5 CFU / g against the standard indicators of 10^7-10^8 CFU / g in middle-aged patients – men (33.3%) and women (20%), while the quantitative content of typical *E. coli* in the intestinal microbiome remained within the normal range in young patients.

In 100% of patients with UC, a drop in the *Lactobacillus spp*. titers to 10^4-10^5 CFU/ g was observed (**Fig. 5**). The largest deviations in the bacteria of the genus *Lactobacillus* composition were noticed in middle-aged men – a decrease in concentrations to 10^4 CFU / g. Unlike patients with CD, in those who suffer from UC, the titers of *Bifidobacterium spp*. remained within the normal range for all young patients, nevertheless, in 14.3% of middle-aged women and 37.5% of middle-aged men, the values ranged from 10^6 to 10^7 CFU / g. The largest deviations in the concentrations of *E. coli* bacteria with NEA were recorded in the group of middle-aged men (decrease to 10^2 CFU / g),

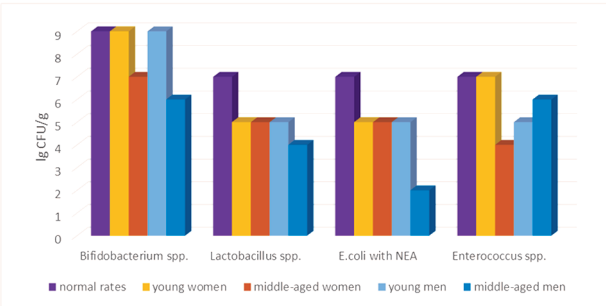

Fig. 5. Comparative analysis of symbiotic intestinal microbiota quantitative indicators in patients with ulcerative colitis

whereas in CD, such clinical picture was observed in the group of middle-aged women. In 42.9% of middle-aged women, 11.1% and 31.25% of young women and men, respectively, the concentrations of typical *E. coli* reached an average of 10^5 CFU / g. The titer of bacteria of the genus *Enterococcus* dropped to 10^4-10^6 CFU / g in almost all representatives of various categories: 18.75% of young men, 14.3% of middle-aged women and 12.5% of middle-aged men and only in young women *Enterococcus spp*. levels in the intestine remained within normal limits.

During the quantitative indicators analysis of opportunistic representatives in examined patients' intestinal microbiota, significant deviations of their concentrations were revealed in comparison with the permissible values. Among opportunistic microorganisms, bacteria of the genera *Staphylococcus, Proteus,* opportunistic enterobacteria (OE) of the genera *Enterobacter, Klebsiella* and *Citrobacter*, as well as fungi of the genus *Candida*, were most often distinguished.

In 20% of middle-aged women and 12.5% of young men with CD, bacteria of the genus *Proteus* were isolated at concentrations of 10^6-10^7 CFU / g, at a norm of ≤ 10^4 CFU / g (**Fig. 6**), but microorganisms of this genus in individuals of other studied groups were not detected at all. OE in patients with CD was found in amounts of 10^7-10^8 CFU / g, which significantly exceeded the established norm. Most often OE was detected in young men – 62.5%, as well as in 42.85% of young women, 20% of middle-aged women and 33.3% of middle-aged men. Hemolytic strains of *E. coli* were isolated in 28.6% of young women, 37.5% of young men and 60% of middle-aged women in the amount of 10^7-10^8 CFU / g, with a norm of ≤ 10^4 CFU / g. On the other hand, in middle-aged men, hemolytic *Escherichia* was not revealed at all. *Staphylococcus spp.* more often were stood out from middle-aged patients – in 50% of women and 66.6% of men, while bacteria of the genus *Staphylococcus* were less common in young patients (in 42.85% of women and 25% of men). The highest titers of *Staphylococcus spp*. were recorded in middle-aged female patients –10^4 CFU / g, with a norm of ≤ 10^2 CFU / g. Significant deviations were shown in the content of *Candida spp.* in the intestinal microbiocenosis: in 28.6% of young women, as well as in 60% and 33.3% of middle-aged women and men, respectively, titers reached 10^4-10^6 CFU / g compared with normative indicators ≤ 10^2 CFU / g, and it is important to note that more significant changes in quantitative indicators were shown in people of the middle-aged category.

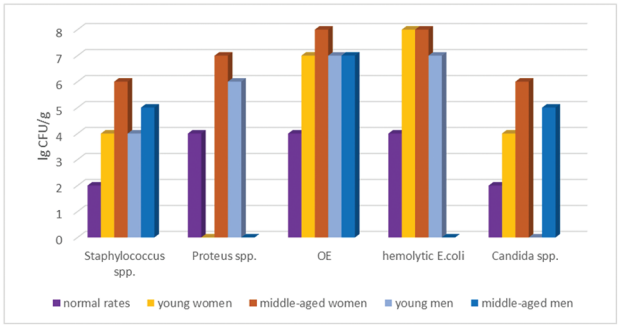

Fig. 6. Comparative analysis of opportunistic intestinal microbiota quantitative indicators in patients with Crohn's disease

Certain differences were also revealed among patients with UC of different sex and age in relation to opportunistic microbiota (**Fig. 7**).

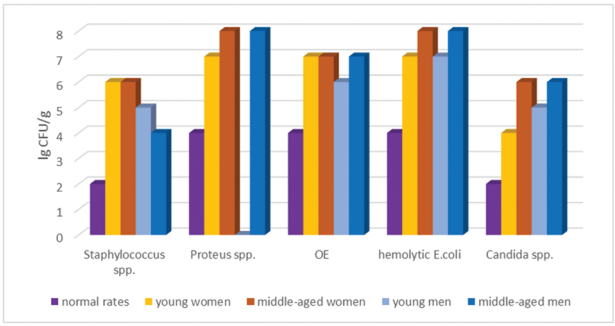

Fig. 7. Comparative analysis of opportunistic intestinal microbiota quantitative indicators in patients with ulcerative colitis

An increase in titers of hemolytic *E. coli* to 10^7-10^8 CFU / g while the normal range is ≤ 10^4 CFU / g was observed in 37.5% of men and 28.6% of middle-aged women, against 12.5% and 11.1% of young patients respectively. In middle-aged individuals, a significant increase in *Candida spp*. titers was detected up to 10^4-10^6 CFU / g with a norm of ≤ 10^2 CFU / g. Fungi of the genus *Candida* were isolated in 57.14% of middle-aged women, 37.5% of middle-aged men, 44.4% of young women and 25% of young men. In contrast to patients with CD, bacteria of the genus *Staphylococcus* in patients with UC were found in higher concentrations (10^5 CFU / g) *videre licet* in young men, but in a smaller number of people (25% against 75% of middle-aged men). In representatives of the female sex *Staphylococcus spp.* were also isolated more often in middle-aged patients (57.14%) than in young (5.5%) ones. Certain differences in the *Proteus spp.* levels were observed in men with UC compared with men with CD: bacteria were not isolated from young patients, while in the middle-aged group, significant increases in titers up to 10^8 CFU / g were observed in 12.5% cases. Moreover, bacteria of the genus *Proteus* were identified in young women with UC (11.1%), when in young women with

CD *Proteus spp.* were not found. OE was detected in titers of 10^6-10^7 CFU / g with a norm of ≤ 10^4 CFU / g. 1.6% of young women, 31.25% of young men, as well as 50% of men and 42.85% of middle-aged women showed a high degree of the intestine colonization by opportunistic enterobacteria.

A tendency towards an increase in the quantitative and qualitative indicators of the opportunistic microbiota content with parallel decrease in symbiotic microorganisms' titers that was found in the study confirms the interconnection between the intestinal microbiome and the development of IBD.

Inflammatory bowel diseases, which include ulcerative colitis and Crohn's disease, constitute a group of autoimmune multisystem diseases that are characterized by certain clinical and pathological signs, the existence of nonspecific inflammation in the intestine and possible extraintestinal manifestations and complications.

Despite the fact that etiopathogenesis of CD and UC has not yet been established, recent studies have shown that a deregulated immune response against commensal microbiota components plays a decisive role in the pathophysiology of IBD, since compared with healthy people, patients with UC and CD have a reduced amount in the variety of useful symbionts and an increased number of pathogenic and opportunistic microorganisms. The influence of the intestinal microbiome in the diseases' development is associated with a deterioration in barrier function and an increase in intestinal permeability [9]. The balance of Th17 and Treg cells, which are characterized by pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, is critical for the host's intestinal homeostasis and is directly affected by the normal gut microbiota content [1]. It was also found that a deficiency of anti-inflammatory immunoglobulin A, which inhibits the adhesion and invasion of bacteria in the intestine, correlates with a high level of *Escherichia coli* colonies [10]. All of the above gives reasons to consider dysbiosis as a modulator of the aberrant immune response in Crohn's disease and ulcerative colitis. Thus, the inflammatory bowel diseases are widespread in the world and pretty often lead to disability of patients. A lot of studies have established that intestinal microbiocenosis takes part in the pathogenesis of these diseases and has been exposed to significant changes in its composition. This assumption was established in a series of experiments conducted on animal models, and it was found that intestinal inflammation does not develop in sterile animals, since in the absence of intraluminal microorganisms the mucous membrane immune system is free from antigenic material which responsible for its activation [11].

The nature of dysbiosis, which is associated with IBD, characterized by reducing the commensal microbiota diversity, especially bacteria of the genera *Bifidobacterium, Lactobacillus* and the comparative increasing in the number of bacterial species belonging to the *Enterobacteriaceae* family.

The genus of *Bifidobacterium* includes gram-positive bacteria, which are presented in significant numbers in healthy people and make up about 95-99% of the total resident intestinal microbiota. To date, preclinical studies have shown that various strains of the *Bifidobacterium* genus have a positive effect on the prevention and treatment of colitis, namely: these bacteria demonstrate immunoregulatory effects, improve the intestinal epithelium barrier function and contribute to the normalization of the intestinal microbiota. *Bifidobacterium longum subsp. infantis 35624* selectively stimulates the specialization of Treg FoxP3 cells and / or induces the production of IL-10 in animal models and people with IBD. In addition, clinical studies of patients with UC and other inflammatory diseases have shown that the injection of this immunobiotic strain led to a marked decrease in the C-reactive protein level in plasma [12].

Several strains belonging to the genus of *Lactobacillus* are also representatives of the commensal microbiome and are constantly located in the human gastrointestinal tract. Nowadays, a lot of studies have depicted that strains belonging to the *Lactobacillus* genus regulate the gastrointestinal tract inflammation in a favorable way through strain-specific and health-beneficial mechanisms. Moreover, clinical studies conducted to date have shown that probiotic mixtures that contain four bacteria types of the *Lactobacillus* genus (VSL # 3) and *Lactobacillus reuteri ATCC 55730* have a positive effect in the treatment of acute UC [12,13].

Some other studies have reported that certain bacterial antigenic signals, such as the retinoic acid of *Clostridium cluster IV and XIVa*, and polysaccharide A of *Bacteroides fragilis* and *Faecalibacterium prausnitzii*, are involved in triggering an immune response and the accumulation of Treg cells [1]. Animal model studies suggest that intestinal microbiota plays an important role in mucosal immune homeostasis and especially in the balance of Th17 / Treg cells, which is considered to be the dominant factor in the induction and inhibition of colon inflammation.

Recently, Gevers and colleagues demonstrated a correlation between changes in the species' diversity of microbiocenosis and disease activity index in patients with Crohn's disease [14]. To assess the colitogenic potential of certain types of bacteria that cause chronic inflammation, animal models infected with

intestinal pathogens, were examined. For example, *Bacteroides fragilis*, which is part of the human resident microbiota, causes chronic intestinal inflammation in mice. Similarly, an increase in the number of opportunistic species *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis* correlated with the severity of colitis in animal models [1].

Another microorganism often associated with inflammatory bowel disease is *Mycobacterium avium subsp.* MAP (*Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis*) is a strictly aerobic pathogenic bacterium, which is now considered as a potential trigger in the etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. It has been found that MAP induces chronic colitis in cattle and other species, including primates and dogs. MAP-induced intestinal inflammation in cattle is called John's disease, and it almost imitates the clinical and histological features of human Crohn's disease. Evidence of the involvement of MAP in intestinal inflammation has been obtained in many studies of patients with CD who had higher levels of MAP DNA in the mucous tissue compared to healthy controls. Moreover, the participation of MAP in the pathology of inflammatory bowel diseases is confirmed by the presence of antibodies and reactive T-cells against MAP in patients with CD [15].

The current believing is that there is no well-defined evidence to prove that *Clostridium difficile* could be considered as a causing factor in IBD, however, its frequent association with IBD patients more likely shows that *Clostridium difficile* infection is secondary, and contributes to exacerbation in IBD pathogenesis [1, 16].

The intestinal microbiota also metabolizes nonabsorbent dietary fibers and produces short chain fatty acids such as butyrate and propionate. Butyrate is an important energy source for intestinal epithelial cells and led to increase the production of mucin and antimicrobial peptides. Therefore, in patients with inflammatory bowel diseases and dysbiosis, a decrease in the concentration of butyrate is observed in the analysis of feces microbiome. In accordance with this, in inflammatory bowel diseases, a slump in bacteria such as *Faecalibacterium prausnitzii*, which produce butyrate is also observed [17].

To conclude, a deeper understanding and constant monitoring of the interconnection between the intestinal microbiome and the clinical manifestations of Crohn's disease and ulcerative colitis can provide important information regarding the pathophysiology of inflammatory bowel diseases.

Conclusion

1. Due to examination results of patients with IBD of various age categories and sex it has been revealed significant imbalances in the gastrointestinal tract microbiome in 100% of patients.
2. The decompensated form of dysbiotic disorders in patients with CD prevailed among both sex – 34.8% of women and 30.45% of men, while among patients with UC a subcompensated form of dysbiosis was found mainly in young women – 20.4%. In both CD and UC, the frequency of decompensated dysbiotic form dominated in middle-aged patients.
3. The largest changes in the analysis of symbiotic microbiota representatives were observed in the composition of *Lactobacillus spp*., the concentrations of those were reduced in 100% of patients with inflammatory bowel diseases. Significant deviations in *the Bifidobacterium spp*. composition to 10^4-10^7 CFU / g were mainly detected in middle-aged patients with CD: 66.6% of men and 40% of women. Significant decrease in titers of *E. coli* with NEA was observed in patients with UC: in 42.9% of middle-aged women and 31.25% of young men.
4. In the analysis of opportunistic microbiocenosis, it was found that among all patients with IBD, a high detection frequency of bacteria of the genus *Staphylococcus* and fungi of the genus *Candida* was observed in middle-aged people. Hemolytic biovars of *Escherichia coli* were predominantly allocated from middle-aged male (37.5%) and female (60%) patients with IBD. Indicators of opportunistic enterobacteria were highest in patients with UC: in middle-aged men and women (50% and 42.85% respectively), while in patients with CD, the detection frequency of OE was higher in young people (42.85 % of women and 62.5% of men).

Prospects of further researches. Inflammatory bowel diseases are a global emerging challenge in the health sector. Among the potential causative agents of these diseases can be the intestinal microbiota, which was proposed as a new factor, since the obvious role of the intestinal microbiota in the host's physiology was confirmed by the interconnection between the imbalance of the intestinal microbiome (dysbiosis state) and host's metabolic disorders. It should be noted that in addition to bacteria, a significant number of viruses and fungi colonize the gastrointestinal tract. Insufficient research and conflicting data require more clinical trials to better understanding this ecosystem and clarifying the dysbiosis concept in inflammatory bowel diseases as a causative factor, as well as to identifying potential bacterial strains that are involved in the pathogenesis of these diseases. In addition, a better understanding of the dysbiotic changes characteristics in patients of different age categories and sex with inflammatory bowel diseases will allow us to choose effective probiotics, which are now considered as an alternative or adjuvant approach to traditional therapy which is aimed at correcting intestinal microbiocenosis and modulating the host's immune system.

References

1. Khan I, Ullah N, Zha L, Bai Y, Khan A, Zhao T, et al. Alteration of gut microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): cause or consequence? IBD treatment targeting the gut microbiome. *Pathogens*. 2019; 8(3): pii E126. doi: 10.3390/pathogens8030126
2. Wen Z, Fiocchi C. Inflammatory Bowel Disease: Autoimmune or Immune-mediated Pathogenesis? *Clin Dev Immunol*. 2004; 11: 195–204. doi: 10.1080/17402520400004201
3. Rowe W, Lichtenstein GR, Talavera F. Inflammatory Bowel Disease: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. *J Medscape*. 2017. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/179037-overview
4. Bernstein CN. Review article: changes in the epidemiology of inflammatory bowel disease-clues for aetiology. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46: 911–9. doi: 10.1111/apt.14338
5. *Bergey's manual of systematic bacteriology*. 2nd edition. Vol 1, 2A, 2B, 2C, 3, 4, 5. Springer; 2001-2012.
6. Somineni HK, Kugathasan S. The Microbiome in Patients With Inflammatory Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17(2): 243–55. doi: 10.1016/j.cgh.2018.08.078
7. Duricova D, Burisch J, Jess T, Gower-Rousseau C, Lakatos PL; ECCO-EpiCom. Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: an update on the population-based literature, *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014 Nov; 8(11): 1351-61. doi: 10.1016/j.crohns.2014.05.006
8. Brant SR, Nguyen GC. Is there a gender difference in the prevalence of Crohn's disease or ulcerative colitis? *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14(Suppl 2): S2–3. doi: 10.1097/00054725-200810001-00002
9. Stoikevych MV, Klenina IA, Tatarchuk OM, Karachinova VA, Fedorova NS. Age-related and gender features of circulating immune complexes and lipid metabolism in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterologìa*. 2019; 53(1): 39-43. doi: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163456
10. Kikut J, Konecka N, Ziętek M, Szczuko M. Inflammatory Bowel Disease Etiology: Current Knowledge. *Pteridines*. 2018; 29(1): 206-14. doi: 10.1515/pteridines-2018-0020
11. Bamias G, Nyce MR, De La Rue SA, Cominelli F; American College of Physicians; American Physiological Society. New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med*. 2005; 143: 895-904. doi: 10.7326/0003-4819-143-12-200512200-00007
12. Shigemori S, Shimosato T. Applications of Genetically Modified Immunobiotics with High Immunoregulatory Capacity for Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol*. 2017; 8: 22. doi: 10.3389/fimmu.2017.00022
13. de Moreno de LeBlanc A, Del Carmen S, Chatel JM, Miyoshi A, Azevedo V, Langella P, et al. Current review of genetically modified lactic acid bacteria for the prevention and treatment of colitis using murine models. *Gastroenterol Res Pract.* 2015; 2015: 146972. doi: 10.1155/2015/146972
14. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*. 2014; 15(3): 382–92. doi: 10.1016/j.chom.2014.02.005
15. Pierce ES. Ulcerative colitis and Crohn's disease: is Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis the common villain? *Gut Pathog*. 2010; 2: 21. doi: 10.1186/1757-4749-2-21
16. Wright EK, Kamm MA, Teo SM, Inouye M, Wagner J, Kirkwood CD. Recent advances in characterizing the gastrointestinal microbiome in Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* 2015; 21: 1219–28. doi: 10.1097/MIB.0000000000000382
17. Agus A, Denizot J, Thevenot J, Martinez-Medina M, Massier S, Sauvanet P, et al. Western diet induces a shift in microbiota composition enhancing susceptibility to Adherent-Invasive *E. coli* infection and intestinal inflammation. *Sci Rep*. 2016; 6: 19032. doi: 10.1038/srep19032

УДК [616.34-002.1:579.61]

ВИЗНАЧЕННЯ СКЛАДУ МІКРОБІОМУ КИШЕЧНИКА У ПАЦІЄНТІВ РІЗНОГО ВІКУ ТА СТАТІ З ХВОРОБОЮ КРОНА ТА НЕСПЕЦИФІЧНИМ ВИРАЗКОВИМ КОЛІТОМ

Зайченко К. М., Гаврилюк В. Г., Кленіна І. А., Скляр Т. В., Соколова І. Є., Татарчук О. М., Вішнаревська Н. С.

Резюме. Дослідження взаємозв'язку між порушенням кількісного та якісного складу мікробіому шлунково-кишкового тракту і розвитком запальних захворювань кишечника потребує постійного моніторингу та більш детального вивчення через зростання захворюваності в усьому світі й суперечливість даних стосовно гендерних і вікових відмінностей перебігу захворювань.

Було досліджено 72 зразка біологічного матеріалу з товстої кишки. Ідентифікацію мікроорганізмів проводили згідно з Визначником бактерій Берджі та за допомогою хромогенних поживних середовищ "Graso Biotech". Для статистичного аналізу даних використовували дескриптивну та індуктивну статистику. Всі розрахунки виконували у програмі SPSS 9.0 for Windows.

За результатами аналізу було виявлено суттєві зміни в мікробному пейзажі травної системи в пацієнтів з хворобою Крона та неспецифічним виразковим колітом. Було показано, що у хворих середнього віку

частота виявлення декомпенсованої форми дисбіотичних порушень була вищою порівняно з молодими пацієнтами. При аналізі симбіотичної мікробіоти значні відхилення у складі *Bifidobacterium spp.* було встановлено у пацієнтів середніх років із хворобою Крона. Зменшення титрів типових *Escherichia coli* зазвичай спостерігалось у хворих на неспецифічний виразковий коліт. При аналізі умовно-патогенної мікробіоти було показано, що серед усіх хворих на запальні захворювання кишечника найвища частота виявлення *Staphylococcus spp.* та грибів роду *Candida* була зареєстрована в осіб середнього віку. Показники виявлення умовно-патогенних ентеробактерій були найвищими у хворих на виразковий коліт чоловіків та жінок середнього віку, в той час як у хворих на хворобу Крона частота виділення умовно-патогенних ентеробактерій була вищою в осіб молодого віку.

Ключові слова: дисбіоз кишечника, хвороба Крона, неспецифічній виразковий коліт, умовно-патогенна мікробіота, асоціативна симбіотична мікробіота.

УДК [616.34-002.1:579.61]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОСТАВА МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ РАЗНОГО ВОЗРАСТА И ПОЛА С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Зайченко Е. Н., Гаврилюк В. Г., Кленина И. А., Скляр Т. В., Соколова И. Е., Татарчук О. М., Вишнаревская Н. С.

Резюме. Исследование взаимосвязи между нарушением количественного и качественного состава микробиома желудочно-кишечного тракта и развитием воспалительных заболеваний кишечника требует постоянного мониторинга и более детального изучения из-за роста заболеваемости во всем мире и противоречивость данных о гендерных и возрастных различиях течения заболеваний.

Было исследовано 72 образца биологического материала из толстой кишки. Идентификацию микроорганизмов проводили согласно с Определителем бактерий Берджи и с помощью хромогенных питательных сред "Graso Biotech". Для статистического анализа данных использовали дескриптивную и индуктивную статистику. Все расчеты выполняли в программе SPSS 9.0 for Windows.

По результатам анализа были обнаружены существенные изменения в микробном пейзаже пищеварительной системы у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом. Было показано, что у больных среднего возраста частота выявления декомпенсированной формы дисбиотических нарушений была выше в сравнении с молодыми пациентами. При анализе симбиотической микробиоты значительное отклонения в составе *Bifidobacterium spp.* было установлено у пациентов средних лет с болезнью Крона. Уменьшение титров типичных *Escherichia coli* обычно наблюдалось у больных неспецифическим язвенным колитом. При анализе условно-патогенной микробиоты было показано, что среди всех больных воспалительными заболеваниями кишечника высокая частота выявления *Staphylococcus spp.* и грибов рода *Candida* была зарегистрирована у лиц среднего возраста. Показатели выявления условно-патогенных энтеробактерий были самыми высокими у больных язвенным колитом мужчин и женщин среднего возраста, в то время как у больных болезнью Крона частота выделения условно-патогенных энтеробактерий была выше у лиц молодого возраста.

Ключевые слова: дисбиоз кишечника, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, условно-патогенная микробиота, ассоциативная симбиотическая микробиота.

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.

Стаття надійшла 25.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.282
УДК 615.372:[615.331+615.339]:576.524

Ісаєнко О. Ю.[1], Книш О. В.[1], Мінухін В. В.[1], Рижкова Т. М.[2], Дюкарева Г. І.[3]

АНТИАДГЕЗИВНІ ВЛАСТИВОСТІ МЕТАБОЛІТНИХ КОМПЛЕКСІВ LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG ТА SACCHAROMYCES BOULARDII В ТЕСТАХ IN VITRO

[1]Державна установа «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

[2] Харківська державна зооветеринарна академія, Україна

[3]Харківський торговельно-економічний коледж Київського національного торговельно-економічного університету, Україна

el_isaenko@ukr.net

Метою роботи стало вивчення *in vitro* здатності метаболітних комплексів *Lactobacillus rhamnosus GG* і *Saccharomyces boulardii*, одержаних за авторською методикою, впливати на адгезію мікробних клітин для обґрунтування перспективності їхнього використання щодо розробки нових поліфункціональних препаратів.

Дослідження *in vitro* адгезії бактеріальних клітин *Staphylococcus aurues* 209-Р проводили після їхньої обробки або обробки еритроцитів дезінтегратами (одержані ультразвуковим опроміненням клітин *Lactobacillus rhamnosus* GG або *Saccharomyces boulardii*) і метаболітами (отримані культивуванням лактобактерій та сахароміцетів у власних дезінтегратах, а їхня комбінація – в дезінтегратах лактобактерій).

Найбільше статистично достовірне інгібування адгезії оброблених клітин *S. aurues* відбувалося метаболітами *L. rhamnosus*, отриманими культивуванням продуцентів у власних структурних компонентах, (на 17,19%, P=0,0005) та метаболітами *S. boulardii*, отриманими культивуванням продуцентів у структурних компонентах *L.°rhamnosus*, (на 11,03%, P=0,006). Максимальне пригнічення адгезії *S.°aurues* при обробці еритроцитів також здійснювалося метаболітами *L.°rhamnosus* (на 14,9%, P=0,005) та метаболітами *S. boulardii* (на 12,98%, P=0,02). Незалежно від способу обробки (еритроцитів або клітин стафілококу) нижчими антиадгезивними властивостями володіли дезінтеграт лактобактерій та комбінація метаболітів *L.°rhamnosus* і *S. boulardii* (на 4,12%–5,63%). Відсутність пригнічення адгезії клітин збудника до еритроцитів відмічалася при обробці стафілококу метаболітами *S. boulardii,* отриманими культивуванням продуцентів у власних структурних компонентах, а при обробці еритроцитів ще і дезінтегратом *S. boulardii*.

Представлені результати можуть стати у нагоді при створенні на основі метаболітних комплексів *Lactobacillus* і *Saccharomyces* протимікробних препаратів нового покоління.

Ключові слова: адгезія, метаболіти, антиадгезивні властивості, *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Saccharomyces boulardii.*

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є розділом НДР лабораторії профілактики краплинних інфекцій Державної установи «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України» «Мікробіологічна характеристика нових структурно–метаболітних комплексів лакто– та біфідо–пробіотиків» (НАМН 146/2019), № держ. реєстрації 0119U100686.

Вступ. Попередником розвитку будь-якого інфекційного процесу являється прикріплення мікробних клітин збудника до біологічного об'єкту. Також, адгезія є первинним етапом утворення біоплівок патогенними мікроорганізмами, боротьба з якими значно складніша ніж з планктонними формами. Високою ефективністю щодо здатності запобігати утворенню біоплівок, стимулювати їх руйнування, протимікробно діяти на різні види бактерій та грибів, боротися з антибіотикорезистентними збудниками володіють пробіотичні штами мікроорганізмів. Незважаючи на низьку переваг, вони мають декілька суттєвих недоліків. Наприклад, в умовах *in vivo* доведено, що пробіотик *E. coli* Nissle 1917 року викликає ушкодження ДНК [1, 2]. Його побічні ефекти пов'язують із розвитком колоректальної карциноми [2]. Також встановлено, що ряд невеликих або шкідливих результатів щодо пробіотичних мікроорганізмів взагалі не публікуються [3]. Тому, для клінічного застосування пропонують розробити альтернативні живим пробіотикам речовини, які

наряду з високою активністю відзначалися б більшою безпечністю [1]. Отже, на сьогодні актуальним залишається пошук речовин, здатних не лише запобігати утворенню біоплівок, пошкоджувати їх, протимікробно діяти на гриби та бактерії, особливо антибіотикорезистентні, а і інгібувати, краще запобігати, процесу адгезії. Отримані за авторським способом метаболітні комплекси *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii* володіють вираженими протимікробними і протибіоплівковими властивостями по відношенню до процесу утворення та попередньо сформованих біоплівок, що доведено в тестах *in vitro* [4, 5]. Також проявляють синергічну активність з антибактеріальними препаратами за тестами *in vitro* та *in vivo* [6]. Оказують протимікробну, ранозагоюючу та профілактично-лікувальну дії в умовах *in vivo*. Попередні перспективні результати застосування метаболітних комплексів *L. rhamnosus* GG з профілактично-лікувальною метою (*in vivo*) спонукали нас до вивчення їхніх антиадгезивних властивостей (*in vitro*) щодо можливості пригнічувати адгезію патогенних мікроорганізмів.

Мета роботи – вивчення *in vitro* здатності метаболітних комплексів *Lactobacillus rhamnosus GG* і *Saccharomyces boulardii*, одержаних за авторською методикою, впливати на адгезію мікробних клітин для обґрунтування перспективності їхнього використання щодо розробки нових поліфункціональних препаратів.

Матеріал та методи дослідження. Метаболітні комплекси отримували із мікробних клітин *Lactobacillus rhamnosus GG* (симбіотик PREEMA®, «Schonen», Швейцарія) та *Saccharomyces boulardii* (пробіотичний препарат BULARDI®, «Schonen», Швейцарія). Дослідження антиадгезивних властивостей проводили на штамі *Staphylococcus aurues* 209-P*,* який зберігається в колекції мікроорганізмів лабораторії профілактики краплинних інфекцій ДУ «ІМІ НАМН». Експериментальні штами за своїми морфологічними, культуральними та біохімічними властивостями були типовими. Живильні середовища для вирощування мікроорганізмів готували та контролювали відповідно до вимог виробника (сертифікати до продукції та за Інформаційним листом МОЗ України № 05.4.1/1670 «Бактеріологічний контроль поживних середовищ», Київ, 2000).

Суспензії пробіотичних мікроорганізмів готували відповідно до стандарту мутності за шкалою McFarland за допомогою приладу Densi-La-Meter («PLIVA-Lachema Diagnostika», Чехія) і доводили до оптичної щільності 10,0 од. McFarland.

Отримання структурних компонентів (ультразвукових дезінтегратів) *L. rhamnosus GG* (L) і *S. boulardii* (S) здійснювали ультразвуковим випромінюванням генератору Г3–109 [7, 8], які в подальшому застосовували для вирощування пробіотичних культур *L. rhamnosus* та *S. boulardii* і вивчення щодо впливу на адгезію бактеріальних клітин. Перед дослідженням структурні компоненти центрифугували при 1000 g протягом 30 хв, а супернатант фільтрували за допомогою мембранних фільтрів «Владіпор» МФАС-Б № 4 з діаметром пор 0,2 мкм [7, 8].

Метаболіти (продукти життєдіяльності) *L. rhamnosus* (ML) або *S. boulardii* (MS) отримували культивуванням продуцентів у власних структурних компонентах, метаболітів *S. boulardii* – у структурних компонентах *L.°rhamnosus* (LS), комбінації метаболітів *L.°rhamnosus* і *S. boulardii* – у структурних компонентах лактобактерій (MLS) [7, 8].

Досліджено шість експериментальних зразків: фільтрати ультразвукових дезінтегратів лактобактерій (L) і сахароміцетів (S) (містять структурні компоненти бактеріальних клітин); фільтрати культур лактобактерій (ML), сахароміцетів (MS), вирощених у власних ультразвукових дезінтегратах (містять структурно-метаболітні комплекси бактеріальних клітин або грибів); фільтрати спільних культур лактобактерій із сахароміцетами (MLS), вирощених в ультразвукових дезінтегратах лактобактерій (містять структурно-метаболітні комплекси бактеріальних клітин і грибів); фільтрати культур сахароміцетів (LS), вирощених в ультразвукових дезінтегратах лактобактерій (містять структурно-метаболітні комплекси бактеріальних клітин і грибів).

Адгезію бактеріальних клітин *S. aurues*, оброблених метаболітними комплексами лактобактерій і сахароміцетів, вивчали за наступними методиками [9, 10]. В усі дослідні та контрольні пробірки вносили по 700 мкл суспензії *S. aurues.* В дослідні додавали по 300 мкл метаболітного комплексу, а контрольні – 0,9% розчин натрію хлориду. Після витримки при 37ºС впродовж 30 хвилин в усі пробірки вносили по 500 мкл необроблених відмитих еритроцитів. При постійному струшуванні витримували ще 30 хвилин при 37ºС. Наступним етапом пробірки центрифугували при 1000 об/хв 2 хв. З кожної пробірки вносили в лунки стерильних полістиролових плоскодонних 96-ти лункових планшетів (ТОВ «Ексімкарготрейд», Україна) по 150 мкл вмісту. Оптичну щільність дослідних і контрольних зразків вимірювали за допомогою 8-канального мікропланшетного аналізатора «Lisa Scan™ EM» (Erba Mannheim, Чехія) при довжині хвилі 578 нм. За зміною оптичної щільності дослідної проби у порівнянні з контрольною судили про наявність чи відсутність впливу досліджуваних речовин на адгезію збудника. Кількість адгезійних клітин (адгезію) розраховували за формулою [10]:

$$\text{\% адгезійних клітин} = 100 - \frac{Од}{Ок} \times 100,$$

де Од – оптична щільність дослідної проби, Он – оптична щільність контрольної проби.

Адгезію бактеріальних клітин *S. aurues* до еритроцитів, оброблених метаболітними комплексами лактобактерій і сахароміцетів, вивчали за наступними методиками [9, 10]. Попередньо відмиті еритроцити інкубували з метаболітними комплексами (дослідні проби) та з 0,9% розчином натрію хлориду (контрольні проби) у співвідношенні 1:1 протягом 30 хвилин при 37ºС. В усі дослідні та контрольні пробірки вносили по 700 мкл суспензії *S. aurues* та 300 мкл 0,9% розчину натрію хлориду. Потім в дослідні пробірки додавали 500 мкл еритроцитів, оброблених метаболітними комплексами лактобактерій і сахароміцетів, в контрольні – 500 мкл еритроцитів, оброблених 0,9% розчином натрію хлориду. При постійному струшуванні витримували 30 хвилин при 37ºС. Наступним етапом пробірки центрифугували при 1000 об/хв 2 хв. З кожної пробірки вносили в лунки стерильних полістиролових плоскодонних 96-ти лункових планшетів (ТОВ «Ексімкарготрейд», Україна) по 150 мкл вмісту. Оптичну щільність дослідних і контрольних зразків вимірювали за допомогою 8-канального мікропланшетного аналізатора «Lisa Scan™ EM» (Erba Mannheim, Чехія) при довжині хвилі 578 нм. За зміною оптичної щільності дослідної проби у порівнянні з контрольною судили про наявність чи відсутність впливу досліджуваних речовин на адгезію збудника. Кількість адгезійних клітин (адгезію) розраховували за формулою [10]:

$$\text{\% адгезійних клітин} = 100 - \frac{Од}{Ок} \times 100,$$

де Од – оптична щільність дослідної проби, Он – оптична щільність контрольної проби.

Експериментальні дослідження проводили тричі. Результати обробляли статистично з використанням програми Statistica 6.0. Достовірність різниці між отриманими показниками контрольних та дослідних груп визначали за критерієм t Стьюдента, розбіжності вважали достовірними при P<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Вивчення адгезії бактеріальних клітин *Staphylococcus aurues* 209-P після їхньої обробки або обробки еритроцитів метаболітними комплексами лактобактерій і сахароміцетів показали близькі результати **(рис. 1)**.

Після впливу L, MLS, S на мікробні клітини збудника спостерігалося зниження оптичної щільності експериментальних зразків відносно контрольних: адгезія мікроорганізмів зменшувалася на 4,12%, на 5,63%, на 5,17% відповідно. Найбільше статистично достовірне інгібування адгезії *S. aurues* встановлено при витримки клітин із пробами ML (на 17,19%, P=0,0005) та LS (на 11,03%, P=0,006). Антиадгезивні властивості були відсутні у MS. Після обробки ними мікроорганізмів пригнічення адгезії стафілококу не відбувалося, а навпаки, спостерігалася тенденція до посилення процесу адгезування клітин на 1,92% (P=0,1).

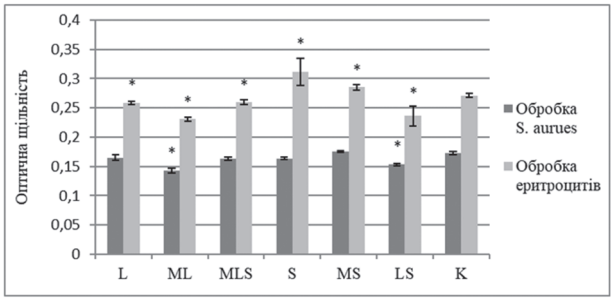

Рис. 1. Показники оптичної щільності мікробних клітин *Staphylococcus aurues* 209-P після їхньої обробки або обробки еритроцитів фільтратами дезінтегратів лактобактерій (L), фільтратами метаболітів лактобактерій, отриманими культивуванням продуцентів у власних дезінтегратах (ML), метаболітами лактобактерій і сахароміцетів, отриманими культивуванням мікроорганізмів у дезінтегратах лактобактерій (MLS), фільтратами дезінтегратів сахароміцетів (S), фільтратами метаболітів сахароміцетів, отриманими культивуванням грибів у власних дезінтегратах (MS), метаболітами сахароміцетів, отриманими культивуванням грибів у дезінтегратах лактобактерій (LS), 0,9% розчином натрію хлориду (К)

Примітка: * – різниця дослідних проб щодо контрольних статистично значуща (p <0,05).

Вивчення адгезії бактеріальних клітин *S. aurues* до еритроцитів, оброблених метаболітними комплексами лактобактерій і сахароміцетів відрізнялися від адгезії бактеріальних клітин *S. aurues*, оброблених метаболітними комплексами лактобактерій і сахароміцетів, відсутністю антиадгезивних властивостей не лише у MS, а і у S. Після впливу зазначених речовин на еритроцити спостерігалося підвищення здатності мікроорганізмів до адгезування на 14,9% (P=0,04) при застосуванні MS та на 5,09% (P=0,03) при випробуванні S. Найбільше статистично достовірне інгібування адгезії *S. aurues* при обробці еритроцитів відбувалося, як і при обробці мікробних клітин стафілококів, пробами ML та LS. Додавання до еритроцитів зразків ML супроводжувалося пригніченням адгезії *S. aurues* на 14,9% (P=0,005), а LS – на 12,98% (P=0,02). Нижчими антиадгезивними властивостями володіли проби L, MLS, що супроводжувалося менш вираженим зниженням оптичної щільності зазначених зразків відносно контрольних. Інгібування адгезії мікроорганізмів після обробки еритроцитів L відбувалося на 4,79% (P=0,01), а MLS – на 4,35% (P=0,01).

Результати впливу метаболітів і структурних компонентів *L.°rhamnosus* і *S. boulardii* на адгезію мікробних клітин стафілококу показали близькі результати за зміною оптичної щільності дослідних зразків відносно контрольних. Показники оптичної щільності мікробних клітин *S. aurues* після їхньої обробки та обробки еритроцитів метаболітними комплексами лактобактерій і сахароміцетів максимально зменшувалися під впливом проб ML та LS (на 11,03% – 17,19%). Також незалежно від способу обробки (еритроцитів або клітин стафілококу) нижчими антиадгезивними властивостями володіли зразки L та MLS (на 4,12% – 5,63%). Відсутність впливу на адгезію мікробних клітин *S. aurues* до еритроцитів спостерігалася при обробці стафілококу пробами MS та при обробці еритроцитів зразками S та MS.

Отримані результати антиадгезивних властивостей метаболітних комплексів лактобактерій і сахароміцетів збігаються з літературними даними інших досліджень щодо пригнічення адгезії мікроорганізмів мікробними клітинами, їхніми похідними та продуктами життєдіяльності [11–20]. Пробіотичний штам *L. rhamnosus GG* зменшував адгезію та інвазію *L. monocytogenes* до клітинної лінії карциноми товстої кишки людини Caco-2 [11]. Іншими дослідниками вивчено вплив декількох штамів *Lactobacillus* щодо прикріплення патогенних мікроорганізмів до клітин Caco-2. Найвищу адгезивну активність проявляла культура *L. salivarius MSMC105-3* (3,54±0,77%) у порівнянні з *L. plantarum MSMC171-1* (1,12±0,2%), *L. casei MSMC39-3* (1,02±0,12%) та *L. paracasei MSMC39-1* (0,96±0,23%). Рівень адгезії штаму *L. salivarius MSMC105-3* статистично достовірно відрізнявся від інших обраних культур *Lactobacillus* (P <0,05), а вірогідної різниці між іншими культурами щодо їхніх антиадгезивних властивостей не встановлено. Також авторами доведено гальмування адгезії *Salmonella typhi DMST5784* і *Shigella dysenteriae DMST15111* до клітин Caco-2 біологічно активними речовинами *L. salivarius* MSMC105-3 [12]. В даній роботі, як і власних експериментах, для вивчення можливості впливу біологічно активних комплексів на адгезію мікроорганізмів дослідні речовини спільно інкубували з патогенними збудниками та клітинами Caco-2, в результаті чого отримано зниження адгезії мікробних клітин.

Порівнюючи власні результати з подібними роботами наступних авторів нами підтверджена різна ступень антиадгезивної активності речовин мікроорганізмів відносно патогенних збудників [10, 13, 14]. Так, супернатант культуральної рідини *B. cereus* штаму IMB Ac-5017 (0,25 мг/мл) знижував адгезію *P. aeruginosa* П-55 на склі на 72%. При зменшенні концентрації дослідних речовин зниження кількості прикріплених клітин відбувалося на 45-50% [10]. Біологічно активні речовини, синтезовані *P. aeruginosa* LBI (0,4 мг/мл), зменшували кількість адгезійних клітин *Listeria monocytogenes ATCC 19112, S. aureus ATCC 25923, Micrococcus luteus ATCC 4698, L. monocytogenes ATCC 19112 25, S. aureus ATCC 25923, M. luteus ATCC 4698, L. monocytogenes ATCC 191124, S. aureus ATCC 25923, M. luteus ATCC 4698* на 70-80% [13]. В роботі Mataraci зі співавт. [14] досліджено *in vitro* активність декількох антимікробних катіонних пептидів, серед яких був нізин (антибіотик, утворений *Streptococcus lactis*), окремо або в поєднанні з даптоміцином, лінезолідом, тейхопланіном, азитроміцином, ципрофлоксацином проти *Staphylococcus aureus* MRSA ATCC 43300. Всі антимікробні пептиди та їхні комбінації інгібували прикріплення бактерій при 1/10 MIC та утворення біоплівки збудника при 1 ×MIC. Щодо планктонних клітин спостерігався переважно адитивний ефект [14].

Відмінності антиадгезивних властивостей метаболітних комплексів лактобактерій і сахароміцетів також співпадають з даними різного антиадгезивного ефекту різних штамів мікроорганізмів одного виду, встановленими кількома дослідниками [15–18]. Передбачають, що рівень адгезії поверхневих компонентів мікроорганізмів до епітеліальних клітин пов'язано з специфічною або неспецифічною адгезію між ними [12]. Так, протеолітичні ферменти скасовували адгезію *L. salivarius UCC118*, що дало змогу Dunne зі співавт [15] припустити залучення поверхневих білків до зазначеного процесу. Доведено, що вплив на адгезію мікроорганізмів також оказують білки S-шару, ліпотейхоєві кислоти, екзополісахариди, маннозо-специфічні адгезини тощо [12, 15]. На адгезію мікроорганізмів до різних поверхонь окрім біологічних чинників (склад клітинної стінки, наявність поверхневих структур, морфологія клітини тощо) також впливають і фізичні (заряд і структура матеріалу-мішені) [16, 17]. Передбачають, що механізм антиадгезивної дії мікробних речовин полягає в порушенні функції клітинної мембрани (підвищення її проникності) і зміні поверхневого заряду клітини [17, 18].

Наступними авторами досліджено вплив супернатанту культури *Lactobacillus rhamnosus* GG щодо профілактичного ефекту проти кишкової інфекції, викликаної *Escherichia coli K1* [19]. Результати в тестах *in vitro* на клітинах Caco-2 показали блокування адгезії, інвазії і транслокації моношару *E. coli K1*-Caco-2 за допомогою біологічно активних речовин *L. rhamnosus* GG. В дослідах *in vivo* на моделі новонароджених щурів доведено, що попередня обробка речовинами лактобактерій значно знижує сприйнятливість тварин до пероральної інфекції

E. coli K1, що відображається у зменшенні бактеріальної кишкової колонізації, транслокації, розповсюдження інфекції. Новонароджені щури, до яких застосовували похідні *L. rhamnosus* GG мають нижчу бар'єрну проникність у порівнянні з тваринами без лікування. Представлені дані співпадають з попередніми власними результатами впливу метаболітного комплексу *L. rhamnosus* GG, одержаного культивуванням лактобактерій у власних дезінтегратах, на інфіковані полірезистентним штамом *Pseudomonas aeruginosa* рани (*in vivo*). За кількістю колонієутворюючих одиниць збудника в матеріалі інфікованих шкірних ран та динамікою змін планіметричних показників: площі загоєння, швидкості загоєння, коефіцієнту швидкості загоєння, репаративного ефекту ран після впливу метаболітного комплексу *L. rhamnosus* GG, одержаного культивуванням лактобактерій у власних дезінтегратах, доведена більша ефективність при профілактично-лікувальному застосуванні, яке передбачало додаткове безпосереднє нанесення метаболітного комплексу лактобактерій перед інфікуванням рани, у порівнянні з лікувальним випробуванням. Найбільш виражений ефект щодо коефіцієнту швидкості загоєння ран відносно контрольних зразків спостерігався при профілактично-лікувальному застосуванні ML: (в 3,25–3,4 разів; P=0,01) на відміну від лікувального (в 2,05–2,25 разів; P =0,02) на 5 добу експерименту.

Відмінності невисоких антиадгезивних властивостей біологічно активних речовин *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii* щодо інгібування стафілококу за тестами *in vitro* та обнадійливі результати їхнього профілактичного застосування в умовах *in vivo* можна пояснити, посилаючись на роботу Lebeer зі співавт [18]: адгезію бактерій (*in vivo*) важко спрогнозувати (*in vitro*) оскільки її можуть змінювати різні фактори (резидентна мікрофлора, молекули клітинних з'єднань тощо). Тільки адгезивних молекул відомо декілька сімейств [20]. Вони відрізняються за прикріпленням клітин одна до одної, до ендотелію або до екстрацелюлярного матриксу. Наприклад, SAMs (substrate adhesion molecules) – молекули адгезії до субстрату – сприяють адгезії до компонентів екстрацелюлярного (позаклітинного) матриксу за рахунок фокальних адгезійних контактів, CJM (cell junctional molecules) – молекули клітинних з'єднань – сприяють об'єднанні клітин у тканини завдяки формуванню щільних щілинних і адгезійних контактів, CAMs (cell-adhesion molecules) – молекули адгезії клітин (міжклітинні контакти) – клітинні білки адгезії, які розташовані на клітинній поверхні та беруть участь у зв'язуванні з іншими клітинами або з позаклітинним матриксом: допомагають клітинам прилипати один до одного та до їх оточення [20].

Що стосується дослідних метаболітних комплексів *L. rhamnosus GG* та *S. boulardii,* однозначно стверджувати про відсутність чи наявність у них здатності впливати на адгезію збудників немає підстав, оскільки вони можуть мати інші можливості щодо даного процесу. Отже, представлені метаболітні комплекси *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii*, незважаючи на незначний антиадгезивний вплив на *S aurues* в умовах *in vitro*, володіють вираженими протимікробними, протибіоплівковими (на процес утворення та попередньо сформовані біоплівки) властивостями, синергічною активністю з антибіотиками за тестами *in vitro*, а також профілактично-лікувальною, лікувальною, ранозагоюючою, протимікробною поєднаною дією з антибіотиками в дослідженнях *in vivo* і є перспективними біологічно активними речовинами для конструювання поліфункціональних препаратів нового покоління.

Висновки

1. Отримані авторським способом метаболітні комплекси *L. rhamnosus GG* та *S. boulardii* володіють різним рівнем антиадгезивних властивостей відносно штаму *Staphylococcus aurues* 209-P за тестами *in vitro*.
2. Найбільш активними щодо інгібування адгезії бактеріальних клітин *S aurues*, оброблених метаболітними комплексами лактобактерій і сахароміцетів, були проби ML (на 17,19%, P=0,0005) та LS (на 11,03%, P=0,006).
3. Максимальне пригнічення адгезії мікробних клітин *S. aurues* до еритроцитів, оброблених метаболітними комплексами лактобактерій і сахароміцетів, також відбувалося під впливом зразків ML (на 14,9%, P=0,005) та LS (на 12,98%, P=0,02).
4. Незалежно від способу обробки (еритроцитів або клітин стафілококу) нижчими антиадгезивними властивостями серед всіх структурних компонентів та метаболітних комплексів володіли зразки L та MLS (на 4,12% - 5,63%).
5. Відсутність впливу на адгезію мікробних клітин *S. aurues* до еритроцитів спостерігалося при обробці стафілококу пробами MS та при обробці еритроцитів зразками S та MS.
6. Метаболітні комплекси *Lactobacillus rhamnosus* GG і *Saccharomyces boulardii* незважаючи на невисокі антиадгезивні властивості є біологічно активними речовинами з вираженою протимікробною, протибіоплівковою, синергічною з антибіотиками активністю, що робить їх перспективними компонентами для конструювання поліфункціональних препаратів.

Перспективи подальших досліджень. Планується провести біохімічний аналіз структурних компонентів та метаболітних комплексів *Lactobacillus rhamnosus GG* і *Saccharomyces boulardii* та гельхроматографічну характеристику їхніх окремих компонентів.

References

1. Nougayrède JP, Homburg S, Taieb F, Boury M, Brzuszkiewicz E, Gottschalk G, et al. Escherichia coli Induces DNA Double-Strand Breaks in Eukaryotic Cells. *Science*. 2006; 313(5788): 848-51.
2. Cuevas-Ramos G, Isberg RR. Escherichia coli induces DNA damage *in vivo* and triggers genomic instability in mammalian cells*. Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107(25): 11537-42. doi: 10.1073/pnas.1001261107
3. Million M, Raoult D. Publication biases in probiotics. *Eur J Epidemiol*. 2012; 27(11): 885-6. doi: 10.1007/s10654-012-9740-4
4. Isayenko OY, Knysh OV, Babych YM, Ryzhkova TN, Dyukareva GI. Effect of disintegrates and metabolites of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* on biofilms of antibiotic resistant conditionally pathogenic and pathogenic bacteria. *Regul Mech Biosyst*. 2019; 10(1): 3–8. [Ukrainian]. doi: 10.15421/021901
5. Isayenko OYu. Anti–diphtheria properties of structural–metabolites complexes of Lactobacteria and Saccharomyces probiotic strains. [Protydyfteriyni vlastyvosti strukturno–metabolitnykh kompleksiv probiotychnykh shtamiv laktobakteriy i sakharomitsetiv v testakh in vitro ta in vivo]. *Fiziol Zh.* 2019; 65(6): 51-60. [Ukrainian]. doi: 10.15407/fz65.06.051
6. Isayenko OY. Synergistic activity of filtrates *Lactobacillus rhamnosus GG* and *Saccharomyces boulardii* and antibacterial preparations against *Corynebacterium*. *Regul Mech Biosyst*. 2019; 10(4): 445–53. [Ukrainian]. doi: 10.15421/021968
7. *Patent 123122 Ukraine,* МПК: C12R 1/25, A61K 35/74, C12N 1/20, A61K 35/741. Method of producing metabolites of probiotic bacterial strains [Sposib oderzhannia metabolitov probioticheskikh shtammov bakterii] / Horbach TV, Isayenko OYu, Babych YeM, Kivva FV, Knysh OV, Balak OK. (UA); zayavnik i vlasnik patentu DU«IMI NAMN» (UA). № 123122; zayavl 04.09.17 ; opubl 12.02.18. Byul № 3. [Ukrainian]
8. *Patent 126603 Ukraine.* МПК: C12N 1/00, A61K 36/06, A61K 35/66. A method of obtaining a combination of metabolites of probiotic strains of fungi and bacteria. [Sposib oderzhannia kombinatciї metabolitiv probiotichnikh shtamiv gribiv i bakterii] / Isayenko OYu, Knysh OV, Babych YeM, Vashchenko V, Zachepylo SV, Polyanska VP, Kovalenko OI, Balak OK. (UA); zayavnik i vlasnik patentu DU«IMI NAMN» (UA). № 126603; zayavl 05.02.18; opubl 25.06.18. Byul № 12. [Ukrainian]
9. Ivonin AG, Oborin VA. Development and prospects for application of the photometric method for determining the bacteriofixing activity of erythrocytes in veterinarium. *Letters of the orenburg state agricultural university*. 2008; 3(19): 80–82. [Russian]
10. Pirog T, Grytsenko N, Konon A, Shevchuk T, Iutynska G. Antiadhesive potencial of Rhodococcus erythropolis IMB Ac-5017 biosurfactants. *Microbiol Zh.* 2014; 6(76): 9-16.
11. Iglesias MB, Viñas I, Colás-Medà P, Collazo C, Serrano JCE. Adhesion and invasion of *Listeria monocytogenes* and interaction with *Lactobacillus rhamnosus* GG after habituation on fresh-cut pear. *J Funct Foods*. 2017; 34: 453-60. doi.org/10.1016/j.jff.2017.05.011
12. Nantavisai K, Puttikamonkul S, Chotelersak K, Taweechotipatr M. In vitro adhesion property and competition against enteropathogens of Lactobacillus strains isolated from Thai infants. *Songklanakarin J Sci Technol*. 2018; 40 (1): 69-74. doi: 10.14456/sjst-psu.2018.14.
13. Zeraik AE, Nitschke M. Biosurfactants as agents to reduce adhesion of pathogenic bacteria to polystyrene surfaces: effect of temperature and hydrophobicity. *Curr Microbiol*. 2010; 61(6): 554 –59.
14. Mataraci E, Dosler S. In vitro activities of antibiotics and antimicrobial cationic peptides alone and in combination against methicillin-resistant Staphylococcus aureus biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(12): 6366-71. doi: 10.1128/AAC.01180-12
15. Dunne C, Kelly P, O'Halloran S, Soden D, Bennett M, von Wright A, et al. Mechanisms of adherence of a probiotic Lactobacillus strain during and after in vivo assessment in ulcerative colitis patients. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2004; 16: 96-104.
16. Nitschke M, Araujo LV, Costa SG, Pires RC, Zeraik AE, Fernandes AC, et al. Surfactin reduces the adhesion of foodborne pathogenic bacteria to solid surfaces. *Lett Appl Microbiol*. 2009; 49(2): 241–47.
17. Kalyani R. Bishwambhar M, Suneetha V. Recent potential usage of surfactant from microbial origin in pharmaceutical and biomedical arena: a perspective. *Int Res J Pharm*. 2011; 2(8): 11–5.
18. Lebeer S, Vanderleyden J, De Keersmaecker SC. Genes and molecules of lactobacilli sup-porting probiotic action. *MMBR*. 2008; 72(4): 728-64. doi: 10.1128/MMBR.00017-08
19. He X, Zeng Q, Puthiyakunnon S, Zeng Z, Yang W, Qiu J, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG supernatant enhance neonatal resistance to systemic *Escherichia coli* K1 infection by accelerating development of intestinal defense. *Sci Rep*. 2017; 7: 43305. doi: 10.1038/srep43305
20. Polishchuk LZ, Ryabtseva OD, Lukyanova NYu, Chekhun VF. Adhesion molecules and their importance in the development of malignant tumors. *Oncology*. 2011; 13(1): 4-11.

УДК 615.372:[615.331+615.339]:576.524

АНТИАДГЕЗИВНЫЕ СВОЙСТВА МЕТАБОЛИТНЫХ КОМПЛЕКСОВ LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG И SACCHAROMYCES BOULARDII В ТЕСТАХ IN VITRO

Исаенко Е. Ю., Кныш О. В., Минухин В. В., Рыжкова Т. Н., Дюкарева Г. И.

Резюме. Целью работы явилось изучение *in vitro* способности метаболитных комплексов *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Saccharomyces boulardii*, полученных по авторской методике, влиять на адгезию микробных клеток для обоснования перспективности их использования при разработке новых полифункциональных препаратов.

Исследование *in vitro* адгезии бактериальных клеток *Staphylococcus aurues* 209-P проводили после их обработки или обработки эритроцитов дезинтегратами (получены ультразвуковым облучением клеток *Lactobacillus rhamnosus* GG или *Saccharomyces boulardii*) и метаболитами (получены культивированием лактобактерий и сахаромицетов в собственных дезинтегратах, а их комбинация – в дезинтегратах лактобактерий). Наибольшее статистически достоверное ингибирование адгезии обработанных клеток *S. aurues* происходило метаболитами *L. rhamnosus*, полученными культивированием продуцентов в собственных структурных компонентах, (на 17,19%, P=0,0005) и метаболитами *S. boulardii*, полученными культивированием продуцентов в структурных компонентах *L.°rhamnosus*, (на 11,03%, P=0,006). Максимальное подавление адгезии *S. aurues* при обработке эритроцитов также осуществлялось метаболитами *L. rhamnosus* (на 14,9%, P=0,005) и метаболитами *S. boulardii* (на 12,98%, P=0,02). Независимо от способа обработки (эритроцитов или клеток стафилококка) меньшими антиадгезивными свойствами обладали дезинтеграт лактобактерий и комбинация метаболитов *L.°rhamnosus* и *S. boulardii* (на 4,12%-5,63%). Отсутствие подавления адгезии клеток возбудителя к эритроцитам отмечалась при обработке стафилококка метаболитами *S. boulardii*, полученными культивированием продуцентов в собственных структурных компонентах, а при обработке эритроцитов еще и дезинтегратом *S. boulardii*. Представленные результаты могут пригодиться при создании на основе метаболитных комплексов *Lactobacillus* и *Saccharomyces* противомикробных препаратов нового поколения.

Ключевые слова: адгезия, метаболиты, антиадгезивные свойства, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii*.

UDC 615.372:[615.331+615.339]:576.524

Anti-Adhesive Properties Metabolites Complexes of *Lactobacillus rhamnosus GG* and *Saccharomyces boulardii* in Tests *in vitro*

Isayenko O. Yu., Knysh O. V., Minukhin V. V., Ryzhkova T. N., Dyukareva G. I.

Abstract. Along with the relevance of preventing the formation of biofilms, their damage, antimicrobial action on fungi and bacteria, especially antibiotic-resistant, it is important to find substances that can inhibit the adhesion process, since attachment of microbial cells of the pathogen to the biological object is the beginning of the development infectious process and primary stage of formation of biofilm of pathogens, which are much more complex to struggle than planktonic forms.

The purpose of the work is to study in vitro the ability of metabolites complexes of Lactobacillus rhamnosus GG and Saccharomyces boulardii, obtained by the author's method, to influence the adhesion of microbial cells to substantiate the prospects of their use in the development of new multifunctional preparations.

Material and methods. The *in vitro* study of the adhesion of bacterial cells of *Staphylococcus aurues* 209-P was carried out after their treatment or treatment of erythrocytes with disintegrates (obtained by ultrasonic irradiation of cells of *Lactobacillus rhamnosus* GG or *Saccharomyces boulardii*) and metabolites (obtained by culturing lactobacteria and saccharomycetes in their own structural components).

Results and discussion. The highest statistically significant inhibition of adhesion of the treated *S. aurues* cells occurred with *L. rhamnosus* metabolites obtained by culturing producers in their own structural components (17.19%, P=0.0005) and *S. boulardii* metabolites obtained by culturing producents in structural components *L.°rhamnosus* (11.03%, P=0.006). The maximum suppression of adhesion of *S. aurues* during the processing of erythrocytes was also carried out by metabolites of *L. rhamnosus* (by 14.9%, P=0.005) and metabolites of *S. boulardii* (by 12.98%, P=0.02). Regardless of the treatment method (erythrocytes or staphylococcus cells) less anti-adhesive properties had the disintegrate of lactobacteria and the combination of metabolites

L. °rhamnosus and *S. boulardii* (by 4.12% - 5.63%). The absence of suppression of the adhesion of pathogen cells to erythrocytes was noted during the treatment of staphylococcus with metabolites of *S. boulardii*, obtained by culturing the producents in their own structural components, and during the processing of erythrocytes also by the disintegrate of *S. boulardii*.

Conclusion. The presented results can be useful when creating antimicrobial preparations new generation based on the metabolite complexes *Lactobacillus* and *Saccharomyces*.

Keywords: adhesion, metabolites, anti-adhesive properties, *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Saccharomyces boulardii.*

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.

Стаття надійшла 18.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.290
УДК 615.372:[579.864.1+579.873.13]:612.017.11

Книш О. В., Погоріла М. С.

ВПЛИВ БЕЗКЛІТИННИХ ЕКСТРАКТІВ BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM ТА LACTOBACILLUS REUTERI НА ПОКАЗНИКИ ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ IN VIVO

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

knysh_oksana@ukr.net

Робота присвячена дослідженню здатності безклітинних екстрактів з культур *Bifidobacterium bifidum* 1 і *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 впливати на показники вродженого імунітету *in vivo* на моделі генералізованого інфекційного процесу у мишей. Безклітинні екстракти були отримані шляхом культивування пробіотиків у власних дезінтегратах і містили їх структурні компоненти та метаболіти.

Дослідження проводили із залученням мишей лінії СВА обох статей, віком 2 місяці, вагою 19-,0±2,0 г. Дослідні безклітинні екстракти вводили інтраперитонеально в дозах 1000, 100 та 10 мкг в 0,2 мл стерильного фізіологічного розчину впродовж трьох діб. Після ініціації летального генералізованого інфекційного процесу інтраперитонеальним введенням 0,5 мл суспензії *Escherichia coli* ATCC 25922 (3×10^8 КУО/мл) спостереження за клінічним перебігом захворювання і реєстрацію кількості загиблих тварин здійснювали протягом 10 діб. Після введення зазначеної інфікуючої дози відсоток тварин, які загинули впродовж 36 годин, склав 90,9%. Попереднє введення *Bifidobacterium bifidum* 1 і *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 забезпечувало більш ніж 60% виживання тварин.

Сублетальний генералізований інфекційний процес викликали інтраперитонеальним введенням 0,5 мл суспензії *Escherichia coli* ATCC 25922 (3×10^4 КУО/мл), яка забезпечувала загибель 30% тварин. На 2-у, 7-у і 14-у добу здійснювали забір крові і досліджували фагоцитарну активність нейтрофілів. Інфекційний процес характеризувався значним зниженням поглинальної здатності нейтрофілів. Застосування *Bifidobacterium bifidum* 1 і *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 призводило до значного підвищення фагоцитарного індексу нейтрофілів. Найменше зниження фагоцитарного індексу нейтрофілів на 7-у добу спостерігалося після введення безклітинних екстрактів в дозі 100 мкг.

Результати дослідження свідчать про здатність безклітинних екстрактів значно впливати на показники вродженого імунітету та відкривають перспективи їх застосування як імуномодуляторів в комплексній терапії інфекційних захворювань, засобів неспецифічної профілактики рецидивів і зниження ризику хронізації інфекційного процесу.

Ключові слова: безклітинні екстракти, вроджений імунітет, інфекційний процес, фагоцитарна активність нейтрофілів, *Escherichia coli.*

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом НДР лабораторії профілактики краплинних інфекцій ДУ «ІМІ НАМН» «Мікробіологічна характеристика нових структурно-метаболітних комплексів лакто- та біфідопробіотиків», № державної реєстрації 0119U100686.

Вступ. Імунна система здійснює захист від патогенів, які потенційно здатні викликати інфекційні захворювання. Провідну роль у забезпеченні функціонування вродженої імунної системи, яка першою контактує з патогеном, відіграють сегментоядерні нейтрофіли. Саме сегментоядерні нейтрофіли опосередковують імунні реакції, що є вирішальними при мікробних інфекціях. Зокрема, антибактеріальна функція нейтрофілів реалізується процесом фагоцитозу, якому передує серія складних подій: їх адгезії до ендотеліоцитів, трансендотеліального проникнення, міграції та опсонізації бактерій. Порушення їх функції або виснаження кількісного резерву через імунодефіцит служить патогенетичним підґрунтям виникнення рецидивів бактеріальних інфекцій.

У цьому ракурсі дані клітини виступають важливим та пріоритетним таргетом на шляху дослідження імунотропних властивостей новостворених фармакологічних засобів. У разі виявлення таких ефектів, як підвищення поглинальної здатності фагоцитів, сприяння завершеності фагоцитозу стимуляцією синтезу реактивних форм кисню (РФК) та інших молекулярних факторів антибактеріальної програми нейтрофілів, новостворені лікувальні засоби будуть мати пріоритет для подальших

досліджень. Зазначені властивості дуже вигідно акомпанують протимікробній терапії, знижують ризик хронізації інфекційного процесу та/або зменшують частоту її рецидивів.

У даному аспекті представляють інтерес потенційно імунотропні похідні бактерій пробіотичних штамів. Серія досліджень демонструє роль бактеріальної складової мікробіому кишечника в формуванні та підтримці архітектури та функції вродженого й адаптивного видів імунітету [1, 2, 3, 4].

Показано, що представники родів *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* беруть участь у активації синтезу лізоциму, компонентів комплементу, пропердину, в активації фагоцитозу та стимуляції синтезу секреторного імуноглобуліну А (sIgA), модуляції секреції цитокінів та медіаторів запалення (зниження продукції С-реактивного білка, IL-6 тощо) [5]. Показано, що *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) мають здатність модулювати секрецію цитокінів, зокрема, IL-6, IL-10, IL-12, TNF-α, TGF-β, здійснюючи регуляцію про- та антизапальних системних та місцевих імунних реакцій. Відомо, що локальне порушення мікробіому призводять до системних запальних процесів внаслідок стимуляції активації шляху NF-кВ [6]. В свою чергу, здатність пробіотичних штамів до модуляції синтезу цитокінів, як регуляторної ланки, дозволяють використовувати пробіотиковмісні препарати в терапії як локальних, так і системних запальних процесів в гастроентерології, нефрології, гінекології тощо [7, 8]. Під дією LGG відбувається також опосередкована індукція продукції sIgA шляхом стимуляції синтезу IFN-γ мононуклеарами периферичної крові, який в свою чергу, посилює захоплення антигенів в пеєрових бляшках, що є скупченнями, зокрема, плазматичних імуноглобулін-продукуючих клітин. Відомо, що корисні ефекти пробіотичних мікроорганізмів реалізуються завдяки біологічній активності їх структурних компонентів та метаболітів [9]. Різний хімічний склад структурних компонентів та варіабельність спектрів метаболітів лежить в основі штамоспецифічності біологічних ефектів пробіотичних бактерій.

Мета роботи – дослідити здатність безклітинних екстрактів з культур *Bifidobacterium bifidum* 1 і *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 впливати на показники вродженого імунітету *in vivo* на моделі генералізованого інфекційного процесу у мишей.

Матеріал та методи дослідження. Експерименти з використанням лабораторних тварин проводили у відповідності до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447–IV від 21.02.2006 р.) із дотриманням вимог Комітету з біоетики Інституту, узгоджених із положенням «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986). Дослідження проводили із залученням мишей лінії СВА обох статей, віком 2 місяці, вагою 19,0±2,0 г. Тварини дослідних та контрольних груп отримували стандартну дієту і утримувались в умовах віварію, встановлених нормативними документами.

Безклітинні екстракти (БКЕ) – біотехнологічні продукти, що містять похідні (структурні компоненти та метаболіти) пробіотичних бактерій *Bifidobacterium bifidum* 1 і *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, були отримані шляхом культивування пробіотиків у власних дезінтегратах і подальшого видалення клітин та клітинного дебрісу центрифугуванням і фільтруванням. Методика одержання БКЕ описана раніше [10]. Досліджували імунотропні властивості двох видів екстрактів: БКЕ*Bb* – з культури *B. bifidum,* що культивувалася у дезінтеграті *B. bifidum;* БКЕ*L*r - з культури *L. reuteri,* що культивувалася у дезінтеграті *L. reuteri.* Застосування БКЕ здійснювали в однаковий час. Враховуючи те, що LD50 для БКЕ пробіотичних штамів бактерій не встановлена та відсутні дані щодо їх терапевтичної дози, були застосовані рекомендовані дози 1000 мкг, 100 мкг та 10 мкг на мишу [11].

Оцінка впливу БКЕ на неспецифічну резистентність організму in vivo. Вплив БКЕ на неспецифічну резистентність організму досліджували на моделі летального генералізованого інфекційного процесу у мишей. 44 тварини, які були задіяні в експерименті, були поділені на 4 групи: 2 дослідні і 2 контрольні (позитивна і негативна), по 11 тварин у кожній. Для оцінки здатності стимулювати клітини вродженого імунітету тваринам дослідних груп інтраперитонеально вводили БКЕ в дозах 1000, 100 та 10 мкг в 0,2 мл стерильного фізіологічного розчину протягом трьох діб. Мишам позитивної та негативної контрольних груп вводили тим же способом по 0,2 мл стерильного фізіологічного розчину. Через 72 год мишей дослідних та позитивної контрольної групи інфікували інтраперитонеальним введенням 0,5 мл суспензії *Escherichia coli* ATCC 25922 (3×10^8 КУО/мл). За даними літератури, зазначена доза *Escherichia coli* забезпечує загибель усіх тварин впродовж 36 год, DCL (dosis certa letalis) [12]. Тваринам негативної контрольної групи інтраперитонеально вводили стерильний фізіологічний розчин по 0,5 мл. У дослідних та позитивній контрольній групах тварин реєстрували клінічний перебіг захворювання та кількість загиблих тварин. Спостереження за тваринами здійснювали протягом 10 діб. Присутність *E. coli* підтверджували висівами мікроорганізмів із крові тварин з наступною їх ідентифікацією.

Оцінка впливу БКЕ на поглинальну активність фагоцитів in vivo. Вплив БКЕ на поглинальну

активність нейтрофілів крові оцінювали *in vivo* на моделі сублетального генералізованого інфекційного процесу у мишей. Тварини були поділені на групи, по 11 тварин у кожній, як описано вище. Тваринам дослідних груп вводили інтраперитонеально БКЕ у дозах 1000, 100 та 10 мкг у 0,2 мл стерильного фізіологічного розчину. Тваринам позитивної і негативної контрольних груп тим же способом вводили по 0,2 мл стерильного фізіологічного розчину. Через 72 години у тварин дослідних і позитивної контрольної групи інфекційний процес викликали інтраперитонеальним введенням 0,5 мл суспензії *Escherichia coli* ATCC 25922 (3×10^4 КУО/мл). Зазначена доза (LD30) в експерименті забезпечувала загибель 30% тварин у позитивній контрольній групі. Тваринам негативної контрольної групи інтраперитонеально вводили 0,5 мл стерильного фізіологічного розчину. За клінічним перебігом захворювання у мишей спостерігали протягом 14 діб, після чого тварин виводили із експерименту із застосуванням хлороформу. Проводили оцінку фагоцитарної активності та бактеріологічне дослідження крові дослідних тварин з метою виявлення *E. coli*. Забір крові у мишей здійснювали на 2-у, 7-у та 14-у добу у пробірку з антикоагулянтом гепарином (10 од/мл), центрифугували впродовж 5 хв при 1,5 тис об/хв. Відбирали зваж лейкоцитів. До зважу лейкоцитів додавали об'єкт фагоцитозу у співвідношенні 1:50, інкубували в термостаті за температури 37 °С протягом 30 хв при постійному помішуванні. Виготовляли мазки на предметних скельцях, фіксували фіксатором Май-Грюнвальда й фарбували за Романовським-Гімза. Підрахунок фагоцитарного індексу (%) проводили з використанням світлового мікроскопу Primo Star та імерсійного об'єктиву 90×. Як об'єкт фагоцитозу використовували стандартизовану суспензію латексу (10% полістирольна суспензія діаметром 1,5 мкм «ДиаэМ» (РФ)) [13].

Статистичний аналіз даних. Отримані в ході експериментів числові дані були піддані дисперсійному аналізу (ANOVA), виражені у вигляді середнього арифметичного значення зі стандартним відхиленням (x±SD). Статистичний аналіз проводився за допомогою Windows® XP Professional OEM Software, Excel 2003 (ліцензія № 74017-640-0000106-57973). Для порівняння числових даних, отриманих в дослідних та контрольних групах, застосовували тест Фішера. Довірчий інтервал – 95% (p <0,05).

Результати дослідження та їх обговорення. Серед тварин негативної контрольної групи загибелі тварин не спостерігалося. В позитивній контрольній групі тварин, інфікованих *E. coli* в дозі $1,5\times10^8$ КУО на мишу, відсоток тварин, які загинули впродовж 36 годин, склав 90,9%. На 10-ту добу у дослідних групах тварин, яким перед інфікуванням вводили БКЕ *B. bifidum* та *L. reuteri,* спостерігали значне зменшення кількості загиблих мишей. Після введення БКЕ*Bb* в дозі 1000 мкг відсоток тварин, які вижили, склав 81,6%. Після введення того ж екстракту у дозі 100 мкг виживаність тварин становила 63,6%, а після введення 10 мкг – 72,7%. У групі тварин, яким вводили БКЕ*Lr* в дозі 1000 мкг, вижило 63,6%, в дозі 100 мкг – 81,6%, а в дозі 10 мкг – 72,7% тварин. Таким чином, навіть у дозах 10 та 100 мг на мишу БКЕ*Bb* та БКЕ*Lr,* забезпечували більш ніж 60% виживаність тварин у кожній дослідній групі (**рисунок**).

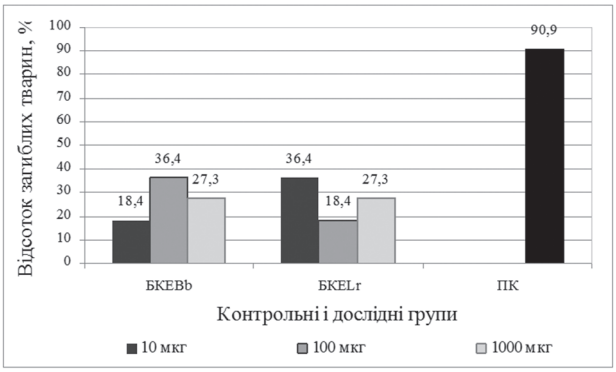

Рисунок. Вплив БКЕ*Bb* та БКЕ*Lr* на виживаність мишей із генералізованою інфекцією, спричиненою інтраперитонеальним введенням *E. coli* в дозі $1,5\times10^8$ КУО на мишу, (n=11)

У мишей позитивної контрольної групи на 7-у добу перебігу інфекційного процесу спостерігалося зниження поглинальної здатності нейтрофілів майже удвічі (45,18±2,0%) порівняно з поглинальною здатністю нейтрофілів у мишей негативної контрольної групи (70,2±2,8)% (**таблиця**). На 14-у добу після індукції інфекційного процесу зберігалися достовірні відмінності між поглинальною здатністю нейтрофілів крові тварин позитивної і негативної контрольних груп.

При застосуванні обох екстрактів: БКЕ*Bb* і БКЕ*Lr* спостерігалася менша амплітуда зниження досліджуваного показника на 7-у добу від початку інфекції. Тобто, за умови застосування БКЕ*Bb* та БКЕ*Lr* зниження поглинальної здатності фагоцитів на тлі інфекції, спричиненої *E. coli,* на 7-у добу від початку спостереження було не таким значним, як у групі позитивного контролю без застосування БКЕ (45,18±2,0)%, (p ≤0.05). Найефективнішою за впливом на поглинальну здатність нейтрофілів виявилася доза БКЕ 100 мкг на мишу. При застосуванні екстрактів в дозі 100 мкг фагоцитарний індекс був найбільшим в критичній точці перебігу інфекційного процесу (на 7-у добу) і склав (61,55±2,0)% для БКЕ*Bb* та (65,77±4,0)% для БКЕ*Lr* на противагу рівню фагоцитарного індексу в групах

Таблиця – Вплив БКЕ*Bb* та БКЕ*Lr* на поглинальну здатність нейтрофілів крові мишей, інфікованих *E. coli,* в дозі $1,5\times10^4$ КУО на мишу, (n=11), (x±SD)

Екстракт / *Доза екстракту, мкг*	БКЕ*Bb*			БКЕ*Lr*		
	2 доба	7 доба	14 доба	2 доба	7 доба	14 доба
E. coli + 10	79,02±5,9^{1,2}	50,03±4,4^{1,2,3}	59,10±3,3^{1,2,3}	74,05±4,8^{1,2}	48,91±3,5^{1,2,3}	60,23±3,0^{1,2}
E. coli + 100	73,57±3,4^{1,2}	61,55±2,0^{1,2}	68,09±4,8^{1,2}	77,29±5,3^{1,2}	65,77±4,0^{1,2}	63,15±3,8^{1,2}
E. coli + 1000	78,18±2,9^{1}	53,18±2,9^{1,2,3}	69,22±2,7^{1}	71,10±2,4^{1}	58,54±2,0^{1,2,3}	70,07±5,1^{1}
ПК (*E. coli*)	80,18±2,0^{1}	45,18±2,0^{1}	64,18±2,0^{1}	80,18±2,0^{1}	45,18±2,0^{1}	64,18±2,0^{1}
НК	70,2±2,8					

Примітки: ^{1} – достовірність відмінності числових даних від НК, (p≤0,05); ^{2} – достовірність відмінності числових даних від ПК (p≤0,05); ^{3} – достовірність відмінності числових даних від групи «*E. coli* + 100», (p≤0,05)

із застосуванням нижчої (10 мкг) і вищої (1000 мкг) доз досліджуваних екстрактів.

Обговорюючи результати дослідження, слід зазначити, що застосування постбіотиків, також відомих як метабіотики, вже широко пропонується як додаткова або навіть альтернативна терапія запальних процесів та як підхід до підтримки мукозальної імунної системи [14]. Даний клас лікувальних засобів дає надію на можливість уникнення проблем, пов'язаних із застосуванням клітинних пробіотиків – недостатньої безпечності та ефективності через низький рівень приживлення [15].

Ефекти, що були виявлені в даному дослідженні, можна пояснити низкою метаболічних подій, що відбуваються під впливом БКЕ в імунних клітинах. Зокрема, існують дані щодо здатності пробіотичних похідних, поряд із активацією внутрішньоклітинних каскадів цитокінів, до підвищення антимікробної активності гранулоцитів через індукцію РФК. Як відомо, підвищення внутрішньоклітинної продукції РФК призводить до посилення фагоцитозу та безпосередньо до внутрішньоклітинного кілінгу бактерій. Отримані дані, а саме, підвищення виживання дослідних тварин під час генералізованого інфекційного процесу та підвищення фагоцитарної функції клітин вродженого імунітету дає змогу говорити про імунотропні властивості безклітинних екстрактів, отриманих на основі *B. bifidum* 1 та *L. reuteri* DSM 17938.

Висновки

1. В моделі летального генералізованого інфекційного процесу, ініційованого у мишей введенням *Escherichia coli* ATCC 25922, безклітинні екстракти, отримані з *Bifidobacterium bifidum* 1 та *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 в дозах 1000, 100 та 10 мкг, забезпечують більш ніж 60% виживаність тварин.
2. В моделі сублетального генералізованого інфекційного процесу у мишей, спричиненого введенням DL30 *Escherichia coli, з*астосування безклітинних екстрактів, що містять деривати *Bifidobacterium bifidum* та *Lactobacillus reuteri,* в дозах 10, 100 та 1000 мкг призводить до підвищення фагоцитарного індексу нейтрофілів крові.
3. Найменше зниження фагоцитарного індексу нейтрофілів в критичній точці перебігу інфекційного процесу (на 7-у добу) спостерігається при введенні безклітинних екстрактів в дозі 100 мкг на мишу.
4. Результати дослідження свідчать про здатність безклітинних екстрактів з *Bifidobacterium bifidum* 1 та *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 значно впливати на показники вродженого імунітету та відкривають перспективи їх застосування як імуномодуляторів в комплексній терапії інфекційних захворювань, засобів неспецифічної профілактики рецидивів і зниження ризику хронізації інфекційного процесу.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані спонукають до подальшого поглибленого вивчення імунотропних властивостей безклітинних екстрактів, отриманих з *Bifidobacterium bifidum* 1 та *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.

References

1. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2016 May 27; 16(6): 341–52. doi: 10.1038/nri.2016.42
2. Belkaid Y, Naik S. Compartmentalized and systemic control of tissue immunity by commensals. *Nature Immunology*. 2013 Jun 18; 14(7): 646–53. doi: 10.1038/ni.2604
3. Strauch UG. Influence of intestinal bacteria on induction of regulatory T cells: lessons from a transfer model of colitis. *Gut*. 2005 Nov 1; 54(11): 1546–52. doi: 10.1136/gut.2004.059451
4. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An Immunomodulatory Molecule of Symbiotic Bacteria Directs Maturation of the Host Immune System. *Cell.* 2005 Jul; 122(1): 107–18. doi: 10.1016/j.cell.2005.05.007

5. Konstantinov SR, Smidt H, de Vos WM, Bruijns SCM, Singh SK, Valence F, et al. S layer protein A of *Lactobacillus acidophilus* NCFM regulates immature dendritic cell and T cell functions. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2008 Dec 1; 105(49): 19474–9. doi: 10.1073/pnas.0810305105
6. Anders H-J, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney International*. 2013 Jun; 83(6): 1010–6. doi: 10.1038/ki.2012.440
7. Andrade-Oliveira V, Foresto-Neto O, Watanabe IKM, Zatz R, Câmara NOS. Inflammation in Renal Diseases: New and Old Players. *Frontiers in Pharmacology*. 2019 Oct 8; 10. doi: 10.3389/fphar.2019.01192
8. Srinivasan S, Morgan MT, Fiedler TL, Djukovic D, Hoffman NG, Raftery D, et al. *Metabolic Signatures of Bacterial Vaginosis*. Huffnagle GB, editor. mBio. 2015 Apr 14; 6(2). doi: 10.1128/mbio.00204-15
9. Singh A, Vishwakarma V, Singhal B. Metabiotics: The Functional Metabolic Signatures of Probiotics: Current State-of-Art and Future Research Priorities—Metabiotics: Probiotics Effector Molecules. *Advances in Bioscience and Biotechnology.* 2018; 09(04): 147–89. doi: 10.4236/abb.2018.94012
10. Knysh OV, Isaenko OY, Babych EM, Kompaniets AM, Pakhomov OV, et al. Antimicrobial Activity of Bifidobacteria Derivatives After Storage in a Frozen State. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. 2018 Sep 26; 28(3): 237–48. doi: 10.15407/cryo28.03.237
11. Mironov AN, Bunyatyan ND, Vasilev AN, Verstakova OL, Zhuravleva MV, Lepakhin VK, et al. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv.* Chast pervaya. M: Grif i K; 2012. 944 s. [Russian]
12. Shen W, Wang X, Qin W, Qiu X, Sun B. Exogenous carbon monoxide suppresses Escherichia coli vitality and improves survival in an Escherichia coli-induced murine sepsis model. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2014 Nov 17; 35 (12): 1566–76. doi: 10.1038/aps.2014.99
13. Aleksandrov MT, Kudryavitskiy AI, Rumyantseva EG, Klimova LA, Larskaya MV. Metod vychisleniya absolyutnykh pokazateley fagotsitoza. *Laboratornoe delo.* 1988; 9: 30-2. [Russian]
14. Patel RM, Denning PW. Therapeutic Use of Prebiotics, Probiotics, and Postbiotics to Prevent Necrotizing Enterocolitis. *Clinics in Perinatology*. 2013 Mar; 40(1): 11–25. doi: 10.1016/j.clp.2012.12.002
15. Aguilar-Toalá JE, Garcia-Varela R, Garcia HS, Mata-Haro V, González-Córdova AF, Vallejo-Cordoba B, et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends in Food Science & Technology*. 2018 May; 75: 105–14. doi: 10.1016/j.tifs.2018.03.009

УДК 615.372:[579.864.1+579.873.13]:612.017.11

ВЛИЯНИЕ БЕСКЛЕТОЧНЫХ ЭКСТРАКТОВ BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM И LACTOBACILLUS REUTERI НА ПОКАЗАТЕЛИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА IN VIVO

Кныш А. В., Погорелая М. С.

Резюме. Работа посвящена исследованию способности бесклеточных экстрактов из культур *Bifidobacterium bifidum* 1 и *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 влиять на показатели врожденного иммунитета *in vivo* на модели генерализованного инфекционного процесса у мышей. Бесклеточные экстракты были получены путем культивирования пробиотиков в собственных дезинтегратах и содержали их структурные компоненты и метаболиты.

Исследования проводили с использованием мышей линии СВА обоего пола в возрасте 2 месяца, весом 19,0±2,0 г. Исследуемые бесклеточные экстракты вводили интраперитонеально в дозах 1000, 100 и 10 мкг в 0,2 мл стерильного физиологического раствора в течение трех суток. После инициации летального генерализованного инфекционного процесса интраперитонеальным введением 0,5 мл суспензии *Escherichia coli* ATCC 25922 (3×10^8 КОЕ/мл) наблюдение за клиническим течением заболевания и регистрацию количества погибших животных осуществляли в течение 10 суток. После введения указанной инфицирующей дозы процент животных, погибших в течение 36 часов, составил 90,9%.

Предварительное введение *Bifidobacterium bifidum* 1 и *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 обеспечивало выживание более 60% животных. Сублетальный генерализованный инфекционный процесс вызывали интраперитонеальным введением 0,5 мл суспензии *Escherichia coli* ATCC 25922 в дозе 3×10^4 КОЕ/мл, которая обеспечивала гибель 30% животных. На 2-е, 7-е и 14-е сутки осуществляли забор крови и исследовали фагоцитарную активность нейтрофилов. Инфекционный процесс характеризовался значительным снижением поглощающей способности нейтрофилов. Применение *Bifidobacterium bifidum* 1 и *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 приводило к значительному повышению фагоцитарного индекса нейтрофилов. Наименьшее снижение фагоцитарного индекса нейтрофилов на 7-е сутки наблюдалось после введения бесклеточных экстрактов в дозе 100 мкг. Результаты исследования свидетельствуют о способности бесклеточных экстрактов оказывать значительное влияние на показатели врожденного иммунитета и открывают перспективы их применения в качестве иммуномодуляторов в комплексной терапии инфекционных заболеваний, средств неспецифической профилактики рецидивов и снижения риска хронизации инфекционного процесса.

Ключевые слова: бесклеточные экстракты, врожденный иммунитет, инфекционный процесс, фагоцитарная активность нейтрофилов, *Escherichia coli.*

UDC 615.372:[579.864.1+579.873.13]:612.017.11

Influence of Bifidobacterium Bifidum and Lactobacillus Reuteri Cell-Free Extracts On Indicators of Innate Immunity in Vivo

Knysh O. V., Pogorila M. S.

Abstract. Metabiotics or postbiotics are currently being considered as an alternative to cellular probiotics in the treatment of infectious and inflammatory diseases to maintain the mucosal immune system.

The purpose of the work was to the study of the ability of *Bifidobacterium bifidum* 1 and *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 cell-free extracts to influence innate immunity indices *in vivo* in a model of a generalized infection process in mice.

Material and Methods. Cell-free extracts were obtained by culturing probiotics in their own disintegrates and contained their structural components and metabolites. Studies were performed using CBA mice of both sexes at the age of 2 months, weighing 19.0±2.0 g. The studied cell-free extracts were administered intraperitoneally at doses of 1000, 100 and 10 μg in 0.2 ml of sterile saline solution for three days. After the initiation of a lethal generalized infectious process by the intraperitoneal administration of 0.5 ml of *Escherichia coli* ATCC 25922 (3×10^8 CFU/ml), the clinical course of the disease was monitored and the number of dead animals was recorded for 10 days.

Results and discussion. According to the literature data, the specified dose of *Escherichia coli* ensures the death of all animals within 36 hours, dosis certa letalis. In this study after the introduction of the indicated infectious dose, the percentage of dead animals within 36 hours was 90.9%. Preliminary administration of *Bifidobacterium bifidum* 1 and *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 ensured the survival of more than 60% of the animals. After administration of *Bifidobacterium bifidum* 1, animal survival indices were 81.6% (1000 μg), 63.6% (100 μg), and 72.7% (10 μg). In the group of animals administered *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, animal survival indices were 63.6% (1000 μg), 81.6% (100 μg), and 72.7% (10 μg). A sublethal generalized infectious process was caused by the intraperitoneal administration of 0.5 ml of *Escherichia coli* ATCC 25922 at a dose of 3×10^4 CFU/ml, which ensured the death of 30% of the animals. On the 2^{nd}, 7^{th} and 14^{th} days blood was taken and the phagocytic activity of neutrophils was examined. The infectious process was characterized by a significant decrease in the phagocytic capacity of neutrophils. The use of *Bifidobacterium bifidum* 1 and *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 led to a significant increase in the phagocytic index of neutrophils. The smallest decrease in the phagocytic neutrophil index on the 7th day was observed after administration of cell-free extracts at a dose of 100 μg per mouse. Phagocytic neutrophil indices on the 7^{th} day of the infectious process were (61.55±2.0)% after administration of *Bifidobacterium bifidum* 1, (65.77±4.0)% after administration of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and (45.18±2.0) without cell-free extracts applications.

Conclusion. The results of the study indicated the ability of cell-free extracts to have a significant effect on the indices of innate immunity and open up prospects for their use as immunomodulators in the complex treatment of infectious diseases, as a means of non-specific prophylaxis of recurrence and reducing the risk of infection chronization.

Keywords: cell-free extracts, innate immunity, infectious process, phagocytic activity of neutrophils, *Escherichia coli.*

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.

Стаття надійшла 11.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.296
УДК 617.586.2-001-06-089.84-047.58

Сухин Ю. В. [1]***, Бодня А. И.*** [1]***,***
Карпинский М. Ю. [2]***, Яресько А. В.*** [2]

РЕЗУЛЬТАТЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ НАПРЯЖЕННО-ДЕФОРМИРОВАННОГО СОСТОЯНИЯ ЗАДНЕГО ОТДЕЛА СТОПЫ ПРИ ВНУТРИКОСТНОМ ОСТЕОСИНТЕЗЕ ПЯТОЧНОЙ КОСТИ

[1]Одесский национальный медицинский университет, Украина

[2]ГУ "Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко НАМН Украины", Харьков, Украина

alex0509@ukr.net

Предметом нерешённых вопросов усовершенствования остеосинтеза пяточной кости является поиск малоинвазивной методики фиксации.

Цель – провести сравнительный анализ жесткости фиксации костных отломков при двух вариантах внутрикостного остеосинтеза язычкового и импрессионного переломов пяточной кости.

Проведено математическое моделирование двух типов переломов пяточной кости и определение напряжённо-деформированного состояния моделей заднего отдела стопы при их остеосинтезе. Моделировали внутрикостный остеосинтез спицами, по предложенной нами методике, для сравнения выбрали остеосинтез спонгиозными винтами. Модели изучали под влиянием действий внешней системы пространственных нагрузок.

Анализ напряжённо-деформированного состояния моделей заднего отдела стопы показал, что фиксация язычкового перелома спицами ведёт к равномерному распределению напряжений во всех контрольных точках костных элементов в пределах 3,3-4,5 МПа, при импрессионном – 3,3-5,0 МПа. В модели с фиксацией отломков винтами уровень напряжений несколько выше и наблюдался, соответственно, в пределах 4,5-7,9 МПа и 4,0-7,6 МПа во всех контрольных точках. Исследования величин относительных деформаций в моделях демонстрируют незначительное преимущество фиксации спицами (0,1-1,7%) по сравнению с винтами (0,1-1,9%) в костном регенерате перелома пяточной кости обоих типов.

Жёсткость фиксации костных фрагментов под действием внешней системы пространственных нагрузок при внутрикостном остеосинтезе рассмотренных типов переломов пяточной кости спицами превышает остеосинтез винтами в 2,1 раза ($p>0,05$).

Ключевые слова: перелом пяточной кости, конечно-элементное моделирование внутрикостного остеосинтеза, напряжения, деформации.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Научная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры травматологии и ортопедии Одесского национального медицинского университета МЗ Украины «Оптимізація хірургічного лікування травм кінцівок та їх наслідків», № гос. регистрации 0117U007492, шифр 580/18-22.

Введение. До настоящего времени большой научный и практический интерес представляют разработки оптимальных технических решений на основе применения концепции минимально инвазивной хирургии [1]. Предметом нерешённых вопросов усовершенствования остеосинтеза пяточной кости является поиск упрощённой методики биологической фиксации, предусматривающей при малой травматичности обеспечение внутрикостной стабильной фиксации и снижение вероятности развития инфекционных осложнений. Одной из таких методик является закрытая одномоментная инструментальная репозиция (ЗОИР), техника

проведения которой была разработана и впервые внедрена H. Westhues [2]. В дальнейшем его методику, основанную на эффекте лигаментотаксиса, модифицировал непосредственно только для язычкового типа перелома пяточной кости P. Essex-Lopresti [3].

В последнее десятилетие широкое развитие и внедрение другими авторами своих модификаций внутрикостного остеосинтеза пяточной кости на основе спонгиозных винтов и блокируемых стержней, показали преимущества малоинвазивной хирургии [4-6]. В то же время, в современных литературных источниках мы не нашли экспериментальных исследований, которые посвящены анализу жесткости фиксации костных фрагментов с учетом распределения в них напряжений после внутрикостного остеосинтеза пяточной кости, с реализацией программных численных методов, например, метода конечных элементов (МКЭ). Поэтому считаем целесообразным изучить жесткость внутрикостной фиксации при всех типах переломов пяточной кости после проведенной ЗОИР по H. Westhues [2].

Цель исследования – провести сравнительный анализ жесткости фиксации костных отломков при двух вариантах внутрикостного остеосинтеза язычкового и импрессионного переломов пяточной кости.

Материал и методы исследования. В лаборатории биомеханики ГУ "Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины" выполнено теоретическое биомеханическое обоснование применения, разработанного нами [7], способа малоинвазивного остеосинтеза пяточной кости для всех типов её повреждений.

При выполнении исследования сравнивали жёсткость фиксации отломков рекомендуемым способом с внутрикостным остеосинтезом винтами по методике Н. Л. Анкин и соавт. [4] для двух классических типов переломов пяточной кости – язычкового и импрессионного.

Исследование было проведено на основе параметрического трёхмерного моделирования при помощи многоцелевого программного комплекса SolidWorks [8]. Математической основой данного расчётного модуля является МКЭ, который позволяет решать широкий круг научных и инженерных задач. В результате моделирования определяли параметры жёсткости фиксации костных фрагментов на фоне распределения напряжений в них и в фиксирующих элементах. Для моделирования напряженно-деформированного состояния (НДС) использовали сертифицированный численный МКЭ, являющийся основой статического прочностного анализа программного комплекса CosmosM. Различные по конфигурации фиксаторы сравнивали путём оценки эквивалентного суммарного напряжения и деформаций по Мизесу в плоскостях, которые соответствовали рассматриваемому типу перелома. Геометрические и конечно-элементные модели исследуемых объектов выполнены на основании реального типа повреждения пяточной кости, что позволило максимально точно отобразить его особенности.

Поскольку осевая нагрузка на конечность невозможна при фиксации отломков пяточной кости как спицами, так и винтами, выполняли моделирование изменений НДС в условиях приложения внешней системы пространственных нагрузок величиной 50Н, т. е., соответствующей средней массе голени и стопы человека [9]. В процессе расчетов и анализа все модели стопы имели жёсткое закрепление по суставной поверхности дистального конца большеберцовой кости.

Геометрически модели строились на основе анатомических данных элементов, размеры которых снимались с сухих препаратов скелета. Всем элементам моделей придавали механические свойства соответствующих материалов, считая их однородными и изотропными. Данные о механических свойствах биологических тканей для математического моделирования и характеристики искусственных материалов взяты из технической литературы [9-11] и представлены в **табл. 1**.

Таблица 1 – Механические характеристики материалов при моделировании

Характеристики / Материал	Модуль Юнга (E), МПа	Коэффициент Пуассона, n
Кортикальная кость	18350	0,29
Губчатая кость	690	0,30
Хрящевая ткань	10,5	0,49
Нержавеющая сталь	220000	0,29

В процессе компьютерного моделирования изучали НДС моделей, а именно, величины внутренних напряжений и относительных деформаций. Для сравнения указанных величин при разных вариантах остеосинтеза между элементами соответствующих им моделей заднего отдела стопы (ЗОС) изучали величину напряжений в определённых контрольных точках подтаранного сустава, независимо от типа перелома пяточной кости (**рис. 1**).

Суставные поверхности пяточной и таранной костей моделировали тонкослойными элементами с механическими свойствами хрящевой ткани. Кроме этого, контролировали максимальные значения величины напряжений в элементах металлических конструкций моделей. В зоне контакта между

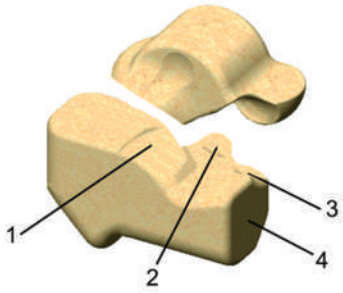

Рис. 1. Схема расположения контрольных точек напряжений

Примечания: 1 – задняя суставная фасетка; 2 – средняя суставная фасетка; 3 – передняя суставная фасетка; 4 – суставная поверхность пяточно-кубовидного сустава.

отломками пяточной кости по линии перелома размещали также тонкослойный элемент с механическими свойствами хрящевой ткани, который имитировал костный регенерат. При изучении величин относительных деформаций были выбраны контрольные точки в зоне перелома (**рис. 2**).

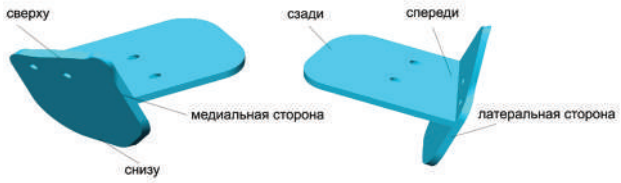

Рис. 2. Схема расположения контрольных точек относительных деформаций

Из-за отсутствия разрывов, соответствующих плоскостям перелома, подобная схема расчётов выбрана по причине недостаточных сведений о свойствах ткани пяточной кости в местах переломов. Следует отметить, что данные свойства меняются со временем, прошедшим после операции, причём динамика этих изменений может варьироваться в широких пределах. Тем не менее, использованная методика позволяет качественно оценить напряжения и деформации, возникающие при язычковом и импрессионном типах переломов пяточной кости и двух вариантах её внутрикостной фиксации в остром периоде травмы.

В связи с неравномерным распределением конечно-элементных моделей исследуемых объектов (генеральной совокупности) и небольшими подгруппами выборки использовали непараметрические методы статистического анализа – U-критерий Манна-Уитни-Вилкоксона [12].

Результаты исследования и их обсуждение. Исходя из поставленной цели, исследования проводились на объёмной модели ЗОС, сложная пространственная геометрия которой включала большеберцовую, малоберцовую, пяточную, таранную, ладьевидную и кубовидную кости. Как известно, концепция механогенеза переломов пяточной кости, предложенная P. Essex-Lopresti [3], до настоящего времени признаётся лучшей. Она представлена образованием в момент травмы двух основных типов внутрисуставных переломов - язычкового и импрессионного, которые отличаются между собой по характерному направлению вторичной линии излома. Согласно этой концепции на первом этапе данного исследования мы моделировали указанные типы переломов на объёмной модели тела пяточной кости в двух плоскостях (**рис. 3**), которые соответствуют направлениям первичной (1) и вторичной (2) линиям излома.

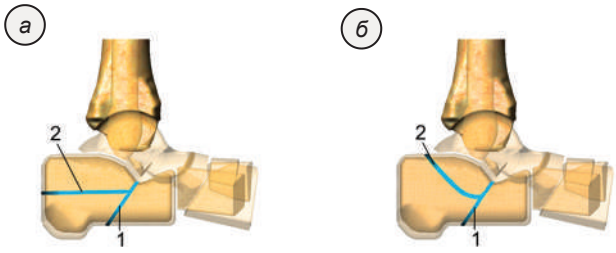

Рис. 3. Объёмные модели язычкового (а) и импрессионного (б) типов переломов пяточной кости

В ходе исследования моделировали в первом варианте внутрикостного остеосинтеза, предложенный нами [7], трансартикулярный способ фиксации отломков путём проведения спиц Илизарова через таранно-пяточный и пяточно-кубовидный суставы (**рис. 4**).

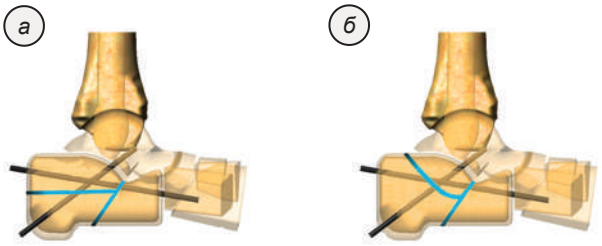

Рис. 4. Объёмные модели внутрикостного остеосинтеза спицами язычкового (а) и импрессионного (б) переломов пяточной кости

Для сравнения во втором варианте внутрикостного остеосинтеза исследовали фиксирующие возможности двух винтов со сплошной спонгиозной резьбой [4] в направлении кубовидной кости и подошвенной поверхности пяточной кости при язычковом переломе и в направлении опоры таранной кости при импрессионном (**рис. 5**).

При теоретическом обосновании жёсткости фиксации моделировали пяточную кость как

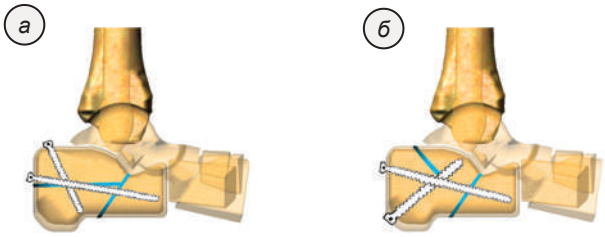

Рис. 5. Объёмные модели внутрикостного остеосинтеза винтами язычкового (а) и импрессионного (б) переломов пяточной кости

трёхмерное упруго-деформируемое тело со следующими геометрическими параметрами: длина – 80 мм, высота – 50 мм, ширина – 40 мм. Внутрикостные фиксаторы для остеосинтеза моделировались в виде цилиндрических стержней: спицы Илизарова диаметром Æ1,8 мм и сплошные спонгиозные винты Æ4 мм с учётом внешней резьбы, которые имели механические свойства нержавеющей (медицинской) стали 12Х18Н10. Для каждого из типов переломов пяточной кости проведено компьютерное моделирование двух вариантов внутрикостного остеосинтеза с последующим сравнением жёсткости фиксации отломков между спицами и винтами (**рис. 6, 7**).

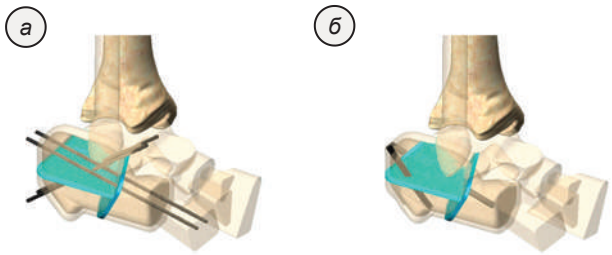

Рис. 6. Модели остеосинтеза пяточной кости спицами (а) и винтами (б) при язычковом переломе

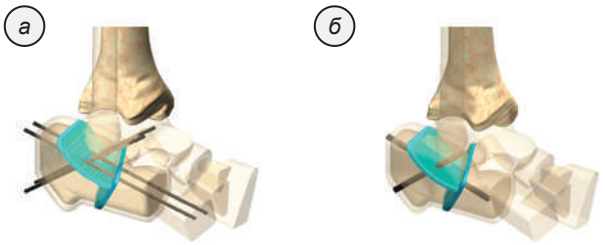

Рис. 7. Модели остеосинтеза пяточной кости спицами (а) и винтами (б) при импрессионном переломе

В результате моделирования определяли параметры жёсткости фиксации костных фрагментов на фоне распределения напряжений в них, в фиксирующих элементах и контрольных точках в зоне перелома. Исследование НДС модели ЗОС при всех типах переломов пяточной кости, фиксация которых производилась двумя способами, было следующим этапом нашей работы. Вначале провели исследования распределения напряжений в модели ЗОС с фиксацией фрагментов язычкового перелома пяточной кости спицами (**рис. 8**).

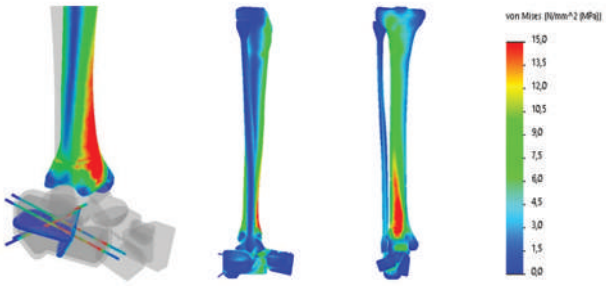

Рис. 8. Распределение напряжений на фиксирующих элементах модели язычкового перелома пяточной кости, фиксированной спицами

Далее рассмотрели характер распределения напряжений в модели ЗОС при том же переломе пяточной кости, только фиксированном винтами (**рис. 9**).

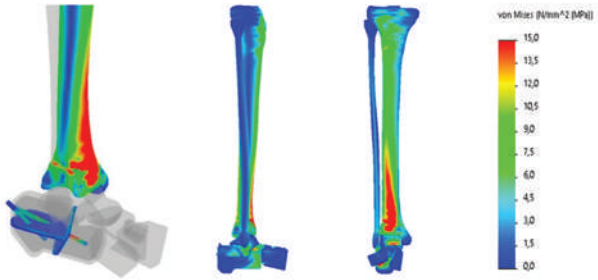

Рис. 9. Распределение напряжений на фиксирующих элементах модели язычкового перелома пяточной кости, фиксированной винтами

Полученные в результате расчётов НДС моделей ЗОС при двух вариантах фиксации пяточной кости абсолютные значения величин максимальных напряжений в контрольных точках костных элементов приведены в **табл. 2**.

Таблица 2 – Значение напряжений в контрольных точках модели ЗОС при язычковом переломе пяточной кости

Локализация контрольных точек		Напряжения, МПа	
		спицы	винты
Задняя суставная фасетка		4,5	4,9
Средняя суставная фасетка		3,3	4,5
Передняя суставная фасетка		3,5	4,7
Суставная поверхность пяточно-кубовидного сустава		3,5	7,9
Металлические фиксаторы	зона перелома	15,3	23,5
	максимум	44,6	23,5

Анализ НДС моделей ЗОС с переломом пяточной кости язычкового типа при действии внешней системы пространственных нагрузок показывает, что фиксация фрагментов спицами ведёт к равномерному распределению напряжений во всех контрольных точках костных элементов, которые определяются в пределах от 3,3 до 4,5 МПа.

В модели с фиксацией отломков винтами уровень напряжений несколько выше и наблюдается в диапазоне от 4,5 до 4,9 МПа во всех контрольных точках, за исключением суставной поверхности пяточно-кубовидного сустава, где напряжения определяются на отметке 7,9 МПа. Проведённое исследование даёт представление о том, что уровень напряжений в костных элементах модели ЗОС при фиксации спицами ниже, чем в модели с фиксацией отломков винтами.

Как показали результаты расчёта напряжений в фиксирующих элементах моделей, величина максимальных напряжений в спицах достигает значения 44,6 МПа, но в зоне перелома эти показатели значительно ниже и не превышают 15,3 МПа. Напряжение в винтах приобретают свое максимальное значение в зоне перелома – 23,5 МПа. Полученные данные наглядно демонстрируют преимущество остеосинтеза пяточной кости спицами по показателям величин максимальных напряжений в фиксирующих элементах моделей.

Затем исследования были посвящены сравнительному изучению НДС модели ЗОС при аналогичной нагрузке и фиксации отломков пяточной кости импрессионного типа спицами и винтами (**рис. 10, 11**).

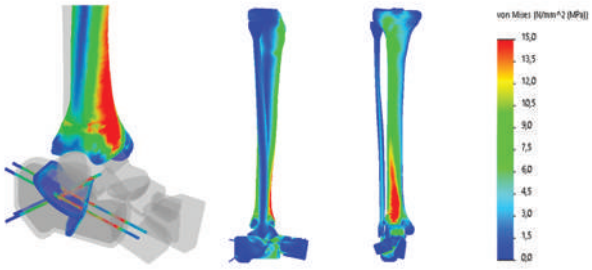

Рис. 10. Распределение напряжений на фиксирующих элементах модели импрессионного перелома пяточной кости, фиксированной спицами

Проведённое исследование показало, что нагрузка при импрессионном типе перелома пяточной кости на фоне общего распределения напряжений в контрольных точках костных элементов модели ЗОС, фиксированной спицами, аналогична модели с фиксацией винтами. Разница проявляется именно в абсолютных значениях величин напряжений в контрольных точках, данные которых приведены в **табл. 3.**

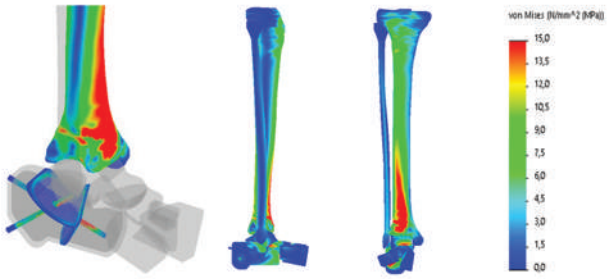

Рис. 11. Распределение напряжений на фиксирующих элементах модели импрессионного перелома пяточной кости, фиксированной винтами

Таблица 3 – Значение напряжений в контрольных точках модели ЗОС при импрессионном переломе пяточной кости

Локализация контрольных точек		Напряжения, МПа	
		спицы	винты
Задняя суставная фасетка		5,0	4,5
Средняя суставная фасетка		3,4	4,7
Передняя суставная фасетка		3,3	4,0
Суставная поверхность пяточно-кубовидного сустава		3,4	7,6
Металлические фиксаторы	зона перелома	10,7	26,0
	максимум	41,8	26,0

В результате исследования НДС следует отметить, что в модели ЗОС при данном типе перелома пяточной кости фиксация отломков спицами позволяет достичь более равномерного распределения напряжений в костных элементах, которые наблюдаются в диапазоне от 3,3 до 5,0 МПа. Фиксация отломков пяточной кости винтами, в данном случае, вызывает пиковое значение напряжений величиной 7,6 МПа на суставной поверхности пяточно-кубовидного сустава. В других контрольных точках напряжения распределяются равномерно и определяются в пределах от 4,0 до 4,7 МПА. Следовательно, уровень напряжений в костных элементах модели при фиксации спицами значительно ниже, чем в модели с фиксацией отломков винтами.

Как и в предыдущем исследовании в зоне перелома определяются максимальные значения напряжений на фиксирующих винтах – 26,0 МПа. Величины напряжений в зоне перелома, которые наблюдаются в спицах, значительно ниже и составляют 10,7 МПа, но максимальные величины напряжений значительно выше, чем в винтах и достигают значения 41,8 МПа. В итоге, исследование модели ЗОС с переломом пяточной кости импрессионного типа позволяет сделать обобщение, что при оказанной нагрузке фиксация фрагментов пяточной кости винтами приводит к возникновению более высоких напряжений в костных элементах моделей, нежели при фиксации спицами.

Таким образом, проведённое исследование позволяет сделать заключение о том, что при всех исследованных типах переломов пяточной кости фиксация отломков спицами обеспечивает более равномерное распределение напряжений в костных элементах стопы и с максимальными значениями ниже, чем при фиксации винтами.

На завершающем этапе исследования было проведено сравнение показателей величины относительных деформаций в элементах модели ЗОС в условиях внутрикостного остеосинтеза спицами и винтами всех типов переломов пяточной кости. Для этого в процессе математического моделирования провели численный анализ распределения относительных деформаций в модели язычкового перелома с двумя вариантами фиксации (**рис. 12**).

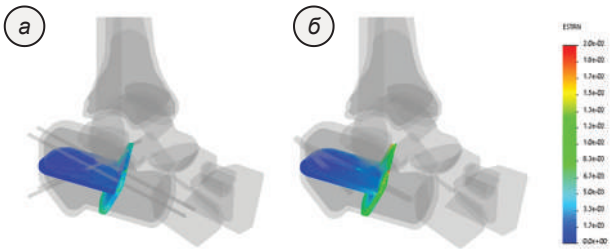

Рис. 12. Распределение относительных деформаций на фиксирующих элементах модели внутрикостного остеосинтеза язычкового перелома пяточной кости спицами (а) и винтами (б)

Общее распределение относительных деформаций в контрольных точках костного регенерата модели ЗОС аналогично модели остеосинтеза спицами и винтами. Проведённые расчёты определили, что остеосинтез отломков пяточной кости спицами вызывает относительные деформации в костном регенерате, значения которых варьируют от 0,1% до 0,9%. При остеосинтезе винтами величины относительных деформаций достигают максимального значения 1,9%. Из этого следует, что нагрузка при остеосинтезе пяточной кости винтами приводит к возникновению относительных деформаций в костном регенерате, которые по величине превышают аналогичные показатели для модели с остеосинтезом спицами, практически, во всех контрольных точках моделей.

Далее провели исследования по распределению относительных деформаций в модели ЗОС при моделировании разных способов остеосинтеза перелома пяточной кости импрессионного типа (**рис. 13**).

Численный анализ демонстрирует незначительное преимущество фиксации спицами импрессионного типа перелома пяточной кости в сравнении с фиксацией винтами по критерию величины

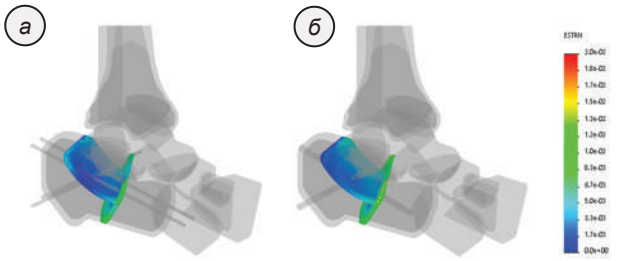

Рис. 13. Распределение относительных деформаций на фиксирующих элементах модели внутрикостного остеосинтеза импрессионного перелома пяточной кости спицами (а) и винтами (б)

относительных деформаций в костном регенерате, практически во всех контрольных точках. При внутрикостном остеосинтезе спицами величины относительных деформаций достигают максимального значения от 0,4% до 1,7%, винтами – от 0,5% до 1,9%.

Таким образом, полученные результаты компьютерного моделирования согласуются с данными литературы и мнением авторов [4, 13, 14] о том, что техника закрытой малоинвазивной репозиции без непосредственного визуального контроля не уступает открытой репозиции по возможностям достижения вправления отломков пяточной кости и их стабильной фиксации.

Выводы

1. Исследование НДС моделей ЗОС определило, что фиксация отломков спицами позволяет получить более низкие величины максимальных напряжений в костных элементах стопы и деформаций в костном регенерате, чем фиксация винтами при всех исследованных типах переломов пяточной кости.
2. Жёсткость фиксации костных фрагментов под действием внешней системы пространственных нагрузок при внутрикостном остеосинтезе рассмотренных типов переломов пяточной кости спицами превышает остеосинтез винтами в 2,1 раза ($p>0,05$).
3. Преимущество использования спиц после проведённой ЗОИР по H. Westhues [2] объясняется тем, что несмотря на репозиционный характер внутрикостного остеосинтеза, предложенный способ стабилизирует отломки пяточной кости за счет того, что одна пара спиц, проходя через отломки пяточной кости, входит в таранную кость, а другая пара спиц – в кубовидную кость, блокируя подвижность в таранно-пяточном и пяточно-кубовидном суставах. Дополнительную стабильность отломков пяточной кости обеспечивают, скреплённые между собой таранная, пяточная и кубовидная кости, что препятствует действию икроножной мышцы, сокращение которой приводит, как правило, к смещению отломков (изменению угла Böhler's).

Перспективы дальнейших исследований. Целесообразно продолжить исследования у данной категории пациентов по разработке и внедрению в практику новых малоинвазивных методик, что позволит повысить эффективность оперативных вмешательств и значительно улучшить результаты лечения.

References

1. Pezzoni M, Salvi AE, Tassi M, Bruneo S. Minimally invasive reduction and synthesis method for calcaneal fractures: The "Brixian Bridge" technique. *J Foot Ankle Surg.* 2009; 1(48): 85-8.
2. Westhues H. Eine neue Behandlungsmethode der Calcaneusfrakturen. *Arch Orthop Unfallchir*. 1934; Bd. 35: 121-8.
3. Essex-Lopresti P. The mechanism, reduction technique and results in fractures of the os calcis. *British J Surg*. 1952; 156(39): 395-419.
4. Ankin NL, Levchenko VA, Levchenko AV. Novyy variant metodiki zakrytoy repozitsii i minimalno invazivnogo metalloosteosinteza pri lechenii zakrytykh perelomov pyatochnoy kosti [New type of closed reduction and minimally invasive osteosynthesis technique in the treatment of closed fracture of the calcaneus]. *Travma*. 2013; 3(14): 109-14. [Russian] DOI: 10.22141/1608-1706.3.14.2013.87995
5. Kalenskiy VO, Kononova KYu, Glukhov DA, Ivanov PA, Berdyugin KA, Chelnokov AN. Vnutrikostnyy osteosintez kak novaya optsiya v lechenii perelomov pyatochnoy kosti [Hailing as a new option in calcaneal fracture treatment]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2015; 4(78): 79-86. [Russian] DOI: 10.21823/2311-2905-2015-0-4-79-86
6. Radomskyi OA., Riabokon PV. Rozrobka sposobu osteosyntezu vnutrishnosuglobovykh perelomiv p'yatkovoyi kistky blokovanym stryzhnem (osteometrychne doslidzhennya) [Development of locked nail osteosynthesis method for intraarticular calcaneal fractures (osteometric study)]. *Travma*. 2014; 3(15): 76-79. [Ukrainian] DOI: 10.22141/1608-1706.3.15.2014.81628
7. *Patent 125128 Ukraine*, MPC (2018) A61B 17/58 (2006.01). Sposib maloinvazyvnoho osteosyntezu perelomiv piatkovoi kistky [Minimally invasive osteosynthesis of the calcaneus] / Bodnya AI. (UA); zayavnik i vlasnik patent ONMedU (UA). № a201712810; zayavl 22.12.17; opubl 11.11.19. Byul № 8. [Ukrainian]
8. Alyamovskiy AA. *SolidWorks/CosmosWorks. Inzhenernyy analiz metodom konechnykh elementov* [SolidWorks / CosmosWorks. Engineering analysis by finite element method]. M: DMK Press; 2004. 432 s. [Russian]
9. Obraztsov IF, Adamovich IS, Barer IS. *Problema prochnosti v biomekhanike* [The problem of strength in biomechanics]. A textbook for technic and biol specialty HEI. M: Vysshaya shkola; 1988. 311 s. [Russian]
10. Berezovskiy VA, Kolotilov NN. *Biofizicheskie kharakteristiki tkaney cheloveka* [Biophysical characteristics of human tissues]. Handbook. K: Naukova dumka; 1990. 224 s. [Russian]
11. Gere JM, Timoshenko SP. *Mechanics of Material.* Boston: PWS Publishing Company; 1997. 912 p.
12. Rebrova OYu. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Using the application package STATISTICA]. M: Media Sfera; 2003. 312 p. [Russian]
13. Kalenskiy VO, Ivanov PA, Sharifullin FA, Zabavskaya OA. Comparison of three option for treatment of calcaneal fracture. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2018; 3(24): 103-12. [Russian] DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-3-103-112
14. Mattiassich G, Litzlbauer W, Ponschab M, Ortmaier R, Rodemund C. Minimally invasive treatment of intraarticular calcaneal fractures with the 2-point distractor. *Oper Orthop Traumatol*. 2017; 29(2): 149-62. DOI: 10.1007/s00064-016-0478-0

УДК 617.586.2-001-06-089.84-047.58

РЕЗУЛЬТАТИ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ НАПРУЖЕНО-ДЕФОРМОВАНОГО СТАНУ ЗАДНЬОГО ВІДДІЛУ СТОПИ ПРИ ВНУТРІШНЬОКІСТКОВОМУ ОСТЕОСИНТЕЗІ П'ЯТКОВОЇ КІСТКИ

Сухін Ю. В., Бодня О. І., Карпінський М. Ю., Яресько О. В.

Резюме. Предметом невирішених питань удосконалення остеосинтезу п'яткової кістки є пошук малоінвазивної методики фіксації.

Мета - провести порівняльний аналіз жорсткості фіксації кісткових уламків при двох варіантах внутрішньокісткового остеосинтезу язикоподібного і імпресійного переломів п'яткової кістки.

Провели математичне моделювання двох типів переломів п'яткової кістки та визначення напружено-деформованого стану моделей заднього відділу стопи при їх остеосинтезі. Моделювали внутрішньокістковий остеосинтез спицями, за запропонованою нами методикою, для порівняння вибрали остеосинтез спонгіозними гвинтами. Моделі вивчали під впливом дій зовнішньої системи просторових навантажень.

Аналіз напружено-деформованого стану моделей заднього відділу стопи показав, що фіксація язикоподібого перелому спицями веде до рівномірного розподілу напружень у всіх контрольних точках

кісткових елементів в межах 3,3-4,5 МПа, при імпресійному – 3,3-5,0 МПа. У моделі з фіксацією уламків гвинтами рівень напруги трохи вищий і спостерігався, відповідно, в межах 4,5-7,9 МПа і 4,0-7,6 МПа у всіх контрольних точках. Дослідження величин відносних деформацій в моделях демонструють незначну перевагу фіксації спицями (0,1-1,7%) порівняно з гвинтами (0,1-1,9%) в кістковому регенераті перелому п'яткової кістки обох типів.

Жорсткість фіксації кісткових фрагментів під дією зовнішньої системи просторових навантажень при внутрішньокістковому остеосинтезі розглянутих типів переломів п'яткової кістки спицями перевищує остеосинтез гвинтами в 2,1 рази (p>0,05).

Ключові слова: перелом п'яткової кістки, кінцево-елементне моделювання внутрішньокісткового остеосинтезу, напруження, деформації.

UDC 617.586.2-001-06-089.84-047.58

Results of Mathematical Modeling of Stress-Strain Conditions of the Posterior Part of Foot in Intraosseous Osteosynthesis of the Calcaneus

Sukhin U., Bodnya A., Karpinsky M., Yaresko A.

Abstract. The subject of unsolved problems of improvement of heel bone osteosynthesis is the search for a simplified technique of biological fixation, which provides minimum trauma to ensure intraosseous stable fixation and reduction risk of infectious complications. To conduct a comparative analysis of the stiffness of fixation of bone fragments in two variants of intraosseous osteosynthesis of ligamentous and impressionistic fractures of the calcaneus.

Material and methods. Mathematical modeling of the stress-strain state of the model of the posterior part of the foot with a fracture of the calcaneal bone of the lingual and impression types is carried out. We modeled intraosseous osteosynthesis with spokes, using the proposed method, and chose osteosynthesis with spongy screws for comparison. The models were studied under the influence of actions of an external system of spatial loads.

Results and discussion. Analysis of the stress-strain state of the models the rear of the foot showed that the fracture fixation ray spokes leads to uniform distribution of stresses in all checkpoints of the bone elements in the range of 3.3 to 4.5 MPa, under Impressionum – 3.3-5.0 MPa. In the model with fixing fragments with screws, the stress level is slightly higher and was observed, respectively, in the range of 4.5-7.9 MPa and 4.0-7.6 MPa at all control points. Studies of relative deformities in models showed a slight advantage of fixing spokes (0.1-1.7%) compared with screws (0.1-1.9%) in the bone regenerate fracture of the calcaneal bone of both types.

The study of the stress-strain state of models of the posterior part of the foot determined that fixation of fragments with spokes allowed to obtain lower values of maximum stresses in the bone elements of the foot and deformities in the bone regenerate than fixation with screws for all studied types of fractures of the heel bone. The stiffness of fixation of bone fragments under the action of an external system of spatial loads in the intraosseous osteosynthesis of the considered types of fractures of the calcaneus by spokes exceeds osteosynthesis by screws by 2.1 times (p>0.05).

Conclusion. The advantage of using spokes after the closed one-movement instrumental reposition performed by H. Westhues (1934) is explained by the fact that despite the repositional nature of intraosseous osteosynthesis, the proposed method stabilizes the fragments of the heel bone due to the fact that one pair of spokes, passing through the fragments of the heel bone, enters the talus, and the other pair of spokes – in the cuboid bone, blocking mobility in the talus-calcaneal and heel-cuboid joints. Additional stability of the fragments of the calcaneus is provided by the talus, calcaneus, and cuboid bones that are bonded together, which prevents the action of the calf muscle, whose contraction usually leads to the displacement of the fragments (a change in the angle of Böhler's).

Keywords: calcaneal fracture, finite element modeling of intraosseous osteosynthesis, stress, deformation.

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.

Стаття надійшла 20.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

DOI: 10.26693/jmbs05.03.304
УДК 614.2

Коломоєць А. В., Толстанов О. К., Гбур З. В.

КАДРОВА СКЛАДОВА ЯК ЧАСТИНА ЕФЕКТИВНОЇ ЛОГІСТИКИ МЕДИЧНОГО ЗАКЛАДУ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна
andriy.kolomoyets@gmail.com

На ефективність системи охорони здоров'я країни значним чином впливає її ресурсне забезпечення, зокрема кадрове. Адже саме наявність необхідних кадрів, рівень їх кваліфікації та коректність розподілу, поруч із розвиненим комплексом мотивування та створенням належних умов праці із гідним рівнем її оплати, високим соціальним добробутом, повноцінним матеріальним та технологічним забезпечення трудового процесу виступають передумовами для створення належного рівня надання медичної допомоги населенню. Підсилюється роль кадрів у процесі реформування медичної галузі, адже вони значною мірою відповідають за ефективність проведення реформ.

Таким чином, з урахуванням вищенаведеного нами було розглянуто поточний стан кадрів у медичній галузі в Україні, а також визначено ступінь дослідження питань у сфері вдосконалення управління кадровими ресурсами загалом, а також в контексті закладів охорони здоров'я.

Окрім того, у науковій статті визначено, що з урахуванням постійних змін у галузі охорони здоров'я ефективним та необхідним інструментом оптимізації діяльності медичних закладів виступає логістика, зокрема в частині кадрового напрямку. Наступним кроком проведення дослідження, визначено наявні підходи до визначення кадрової логістики, а також запропоноване власне визначення даного терміну. Продовжуючи окреслену лінію дослідження, нами було визначено наявні проблеми з кадрами в медичних закладах, чим підтверджено необхідність впровадження кадрової логістики в їх діяльність. Поруч із цим, визначено ступінь укомплектованості штатних посад у 2018 році, із подальшим визначенням найбільшої та найменшої нестачі працівників медичної галузі.

У науковій статті визначені напрямки оптимізації ситуації, яка склалась із кадрами в закладах охорони здоров'я, шляхом практичної реалізації логістичної концепції в частині кадрового менеджменту на основі оптимізації вхідних, внутрішніх та вихідних потоків трудових ресурсів, поруч із визначенням етапів впровадження засад кадрової логістики у діяльність медичних закладів.

Окрім того, у дослідженні визначено значення та напрямки впровадження кадрової логістики у службах надання екстреної медичної допомоги, як одних із найважливіших складових медичного закладу.

Ключові слова: логістика, кадрова логістика, медична установа, кадри, екстрена медична допомога, укомплектованість.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках НДР «Обґрунтування інноваційних моделей управління та оптимізації організаційних форм діяльності органів, підприємств та закладів охорони здоров'я» № державної реєстрації 0120U101680.

Постановка проблеми. Галузь охорони здоров'я є однією із найбільш важливих складових соціальної системи будь-якого суспільства, адже її діяльність впливає на формування здоров'я населення, яке в свою чергу визначає подальший соціально-економічний, культурний та науковий розвиток держави. В той же час ефективність діяльності

галузі охорони здоров'я визначається її ресурсним забезпечення, в тому числі і кадровим. Так, проведення високоефективної політики в частині кадрової складової виступає одним із найбільш потужних інструментів не лише діяльності охорони здоров`я в країні, а й важливим елементом формування вихідних передумов для реформування галузі. Адже наявності необхідних кадрів, їх фаховий рівень та професіоналізм впливають на якість та своєчасність отримання медичної допомоги пацієнтами. Саме тому побудова ефективного кадрового складу в кожному закладі охорони здоров'я виступає об'єктивною необхідність і однією з умов успішного впровадження реформаторських змін.

Поруч із цим, необхідність удосконалення кадрового забезпечення спричинюється тим, що кадри виступають стратегічним капіталом, в який спрямовується близько 70 % світових інвестицій в галузь охорони здоров'я. Поглиблює необхідність негайного запровадження змін і той факт, що в Україні існує надзвичайно багато невирішених проблем, які ще більшою мірою погіршуються в результаті запровадження реформ. Реальна ситуація показує, що у вітчизняній галузі охорони здоров'я наступає так звана кадрова криза. На думку спеціалістів, ситуація яка склалась, в підсумку, може становити реальну загрозу здоров'ю жителям нашої країни, що в свою зумовлює актуальність проведеного дослідження [1]. Одним із напрямків вирішення ситуації, яка склалась є застосування переваг від використання логістичних інструментів в процесі оптимізації кадрової складової закладів охорони здоров'я.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Питання удосконалення управління трудовими ресурсами вперше приділялась увагу в наукових працях таких вчених як, Дж. М. Кейнс, К. Маркс, А. Маршалл, Д. Рікардо, А. Сміт, Ж. Б. Сей. В сучасних умовах вивченню й аналізу наявних проблем у сфері управління кадрами присвячували свої праці В. Адамчук, О. Бусигін, І. Бушмарин, М. Гвоздєв, М. Горєлов, Ю. Одегов, О. Крушельницька, Д. Мельничук, А. Рофе, А. Шишкін, Р. Яковлєв та ін., проте тут увага приділялась застосуванню логістики у сфері кадрів в контексті діяльності підприємства.

Дослідження кадрової політики в контексті закладів охорони здоров'я здійснювали такі вітчизняні вчені, як М. Білинська, Н. Васюк, Д. Карамишев, Т. Курило, З. Лашкут, О. Левицька, Л. Ляховченко, Я. Радиш, І. Рожкова та інші.

Проте, в умовах активного розгортання медичної реформи поруч із скороченням загальної кількості закладів охорони здоров'я виникає необхідність ґрунтовного дослідження шляхів вдосконалення кадрового забезпечення, в тому числі з використанням логістичних підходів для цих цілей.

Постановка завдання. На основі вищевикладеного, метою проведення даного дослідження виступає визначення особливостей кадрової логістики та можливості її застосування в діяльності медичних закладів як основи для підвищення ефективності їх діяльності.

Виклад основного матеріалу дослідження. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, з метою підвищення ефективності системи охорони здоров'я найбільш успішними виступають дії, які реалізуються у сфері управління людськими ресурсами [2]. З урахуванням цього, питання формування, збереження та розвитку професійний здібностей, навичок та можливостей спеціалістів сфери охорони здоров'я набирає в наш час особливого значення. Особливо це актуально в умовах активного реформування галузі охорони здоров'я, що зараз можна відстежувати в Україні. В таких умовах фахівці здійснюються пошук додаткових інструментів вдосконалення кадрової складової звертаючись до логістики, результати застосування якої відображає досвід функціонування зарубіжних організацій. Проте, перш ніж розглядати логістичні підходи з позиції кадрів, проведемо загальне визначення поняття логістики.

Таким чином, логістика – це напрямок діяльності у сфері керування потоками в межах організації з метою оптимізації процесу їх переміщення та забезпечення своєчасної доставки до кінцевих споживачів. Одним із напрямків впровадження логістичних підходів в межах організації є кадрова складова.

У наш час підходи щодо визначення логістики кадрів значно різняться між собою. Саме тому, проведемо дослідження наявних підходів до кадрової логістики, оформивши результати дослідження за допомогою **табл.1**.

Отже підсумовуючи, зазначимо, що І. Леонтьєва [3, с. 112], В. Сєрбін [4, с. 23] та К. Мельникова [7, с. 59] у своїх визначеннях кадрової логістики зосереджують свою увагу на тому що дана категорія є окремим напрямом логістики, який передбачає вибір та використання специфічних логістичних інструментів, з-поміж існуючих з метою оптимізації руху працівників в межах організації.

У той же час, В. Чемеков [5, с. 25] під кадровою логістикою розуміє лише термін, яким пропонується називати набір інструментів та засобів під час переміщення працівників, а Н. Кормін [6, с.138] в свою чергу, під даним поняттям описує безперервний моніторинг та аналіз ринку праці.

Узагальнюючи вищенаведене, ми пропропонуємо власне визначення логістики кадрів. Отже, кадрова логістика – це функціональна сфера логістики,

Таблиця 1 – Підходи науковців до визначення терміну «кадрова логістика»

Джерело	Визначення поняття «кадрова логістика»
І. Леонтьєва [3, с. 112]	це окремий розділ логістики, який досліджує процес оптимізації кадрів організації та окреслює набір інструментів та засобів для оптимального переміщення співробітників у межах організації з метою отримання максимального економічного ефекту
В. Сєрбін [4, с. 23]	це один із напрямів логістики, в межах якого відбувається визначення напрямків оптимізації трудових потоків підприємства зокрема та галузі загалом
В. Чемеков [5, с. 25]	це термін, який пропонується застосовувати для позначення інструментів та засобів під час переміщення співробітників в межах організації
Н. Кормін [6, с. 138]	це безперервний моніторинг і аналіз ринку праці, проведення досліджень та опрацювання одержаних даних для найбільш ефективного вирішення кадрових завдань, які задовольняють оптимальне співвідношення «ціна – якість – термін виконання»
К. Мельникова [7, с. 59]	це один із напрямів логістики, джерелом вивчення якого виступають процеси утворення, подальшого розподілу та переміщення кадрів у логістичних системах з метою забезпеченням максимального використання кадрового потенціалу, на шляху до оптимізації руху трудових потоків та створення умов ефективного функціонування систему загалом

Примітка: * Джерело: власна розробка автора на основі [3-7].

напрямком впливу якої є процес застосування методів, прийомів та інструментів в межах процесу оптимізації кадрових ресурсів, а також узгодження їх потоків з іншими потоками в межах організації, з метою забезпечення ефективності формування, обміну, розподілу та використання трудових ресурсів на всіх рівнях управління організацією.

Сфера застосування логістики з моменту виникнення даного напрямку стосувалась в першу чергу діяльності підприємств. Проте стрімкий розвиток всіх сфер діяльності суспільства, поруч із проникненням у їх діяльність новітніх технологій управління розшили існуючі межі застосування логістики, в тому числі й логістики кадрів, як складового елементу загальної системи.

Що стосується охорони здоров`я, то протягом останніх декількох років відбувається її стрімкий розвиток в напрямку до європейської орієнтації. Державою запроваджується значний перелік заходів на шляху до ефективного впровадження реформи охорони здоров`я в нашій країні, а кадри, в свою чергу, виступають одним із ключових ресурсів у даному процесі [8, с.21]. Необхідність застосування логістики в частині кадрової складової в межах закладів охорони здоров`я зумовлюється наступними причинами:

1. Неефективним використанням кадрів у системі охорони здоров'я поруч із нераціональним робочим навантаженням спричинили недотримання пацієнтами алгоритму пере адресації між різними рівнями медичної допомоги [2].
2. Великі витрати часу працівників на заповнення медичної документації та дублюючих форм звітності [2].
3. Відсутність механізму аналізу робочого навантаження деяких категорій медичних працівників у межах закладу охорони здоров'я або його номінальність (аналізують стандартні табелі обліку робочого часу) [2].
4. Немає планування тривалості часту амбулаторних консультацій залежно від мети візиту, а у тих закладах де воно є поширена практика стандартної консультації залежно від очікуваної мети візиту – 15 хвилин [2].
5. Обмежений перерозподіл обов'язків між персоналом, наявність неформальної практики у деяких закладах охорони здоров'я. Проте, поруч із цим відстежується високий рівень готовності медичного персоналу до опанування нових компетенцій, а також неоднозначне ставлення персоналу до передачі частини функціональних обов'язків, через можливу втрату частини заробітної плати або відсутність фінансових стимулів за виконання додаткових функцій [2].
6. Нерівномірність забезпечення медичними працівниками окремих територій поруч із загальним дефіцитом кваліфікованих кадрів.
7. Наявність важких умов праці та низької заробітної плати у медичних працівників та відсутність мотивації до підвищення її ефективності.
8. Значний дисбаланс між підготовкою кадрів та реальними потребами закладів охорони здоров'я.
9. Недосконалість методики визначення та прогнозування потреб у кадрах, особливо під час їх планування та використання.
10. Надмірна спеціалізації лікарів поруч із скороченням чисельності медичних кадрів при їх дефіциті.

Таким чином, із вищенаведеного можемо зробити висновки, що проблем із кадрами у сфері охорони здоров'я є дуже багато. Деякі з них, планується вирішити шляхом запровадження медичної реформи. Зокрема, відбуватиметься поступове підвищення заробітної платні, поруч із усунення значних диспропорцій у забезпеченні територій медичними працівниками шляхом оптимізації медичних закладів. Окрім того, планується ввести

додаткові стимули для підвищення ефективності роботи, шляхом запровадження принципу «гроші йдуть за пацієнтом», що дозволить активізувати роботу медичних працівників. Проте, значний багаж проблем залишається, у зв'язку із чим вкрай необхідним виступає звернення до логістичних підходів з метою їх усунення.

Для всебічного аналізу ситуації, а також розробки ефективних напрямків застосування кадрової логістики, проаналізуємо укомплектованість штатних посад у закладах охорони здоров'я на основі Ситуаційного аналізу Кадрових ресурсів охорони здоров'я, проведеного у 2019 році (**рис. 1**).

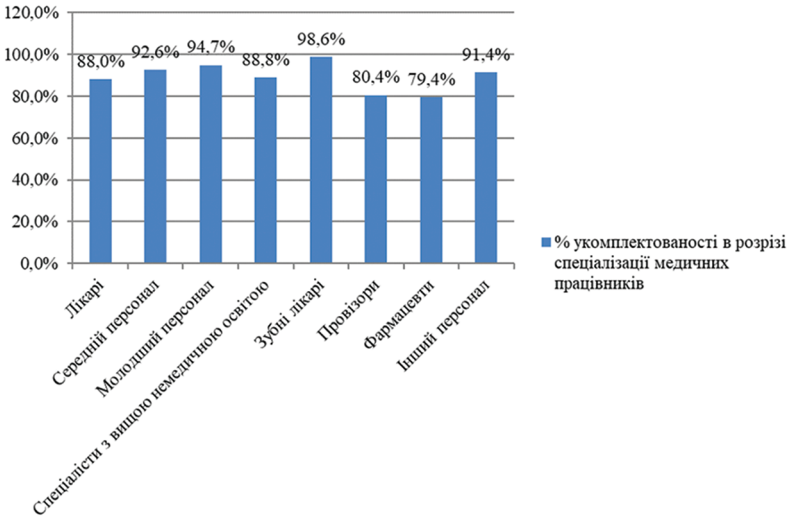

Рис. 1. Укомплектованість штатних посад у закладах охорони здоров'я державного сектору за 2018 рік, %

Примітка: * Джерело: власна розробка автора на основі [9].

Таким чином, серед усіх закладів охорони здоров`я укомплектованість лікарів становить 88,0 %, а середнього медичного персоналу 92,6 %. При цьому найбільш укомплектованим є штат зубних лікарів – 98,6 %, а найменше провізорів та фармацевтів – 80,4% та 79,4 % відповідно.

У межах територіального розрізу, згідно даних вищезазначеного Ситуаційного аналізу в 2019 році найбільш укомплектованість штатних посад лікарів та середнього медичного персоналу є вищою в північних і західних областях (Закарпатській, Львівській, Івано-Франківській, Тернопільській, Чернівецькій, Рівненській, Хмельницькій, Житомирській), а також у Черкаській та Харківській областях. Одночасно нижчий середнього рівень укомплектованості лікарів та середнього медичного персоналу зафіксовано у столиці, Київській, Полтавській, Одеській, Миколаївській, Дніпропетровській, Запорізькій, Донецькій та Луганській областях [9].

Для оцінки укомплектованості посад використовується коефіцієнт суміщення, який розраховується як співвідношення зайнятих посад та фізичних осіб. Якщо цей коефіцієнт становить 1, це свідчить, що фізичні особи працюють більше ніж на одну посаду. У 2018 р. в Україні середній коефіцієнт суміщення становить 1,08 серед всіх посад закладів охорони здоров`я, у тому числі 1,13 – серед лікарів та 1,07 – серед середнього медперсоналу. При цьому поширеність сумісництва є також різною серед областей. Наприклад, в Івано-Франківській області найнижчий середній коефіцієнт суміщення (0,98), високий рівень суміщення спостерігається в Херсонській та Луганській областях (1,29), Миколаївській (1,33), Кіровоградській (1,26) та Донецькій (1,24) областях [9].

Реформа системи охорони здоров`я в Україні, особливо в частині оптимізації кількості лікарень, повинна в свою чергу усунути наявні нестачі по працівниках медичної сфери, більше того, в результаті укрупнення мережі медичних закладів планується навіть утворення надлишку робочої сили на ринку праці, що вплине на зростання конкуренції між ними, і в результаті дозволить більш кваліфікованим працівникам зайняти вакантну посаду.

Поруч із цим, в межах вищезгаданої реформи лікарів первинної ланки, етап якої вже відбувся на сімейних лікарів покладено широкий перелік завдань як на рівні окремого пацієнта, так і на рівні громади. У рамках реформування інших сфер охорони здоров'я (таких як екстрена допомога, неінфекційні захворювання, психічне та громадське здоров'я) також передбачено низку завдань, які мають виконуватися на первинному рівні. Але для реалізації розширеного переліку функцій слід провести планування кількості необхідних кадрових ресурсів (лікарів, медичних сестер, інших медичних працівників), провести аналіз відповідності їх рівня знань та кваліфікації, а також достатнього обсягу ресурсів для виконання поставлених завдань, що й покликана здійснити логістика.

Практичним інструментом вирішення ситуації, яка склалась на шляху до оптимізації кадрових ресурсів є використання логістичної концепції в частині кадрового менеджменту на основі оптимізації наступних основних трудових потоків (**табл. 2**):

– оптимізація вхідних потоків відповідно до потреб установи охорони здоров'я;

- оптимізація внутрішніх потоків трудових ресурсів в медичній установі;
- оптимізація вихідних потоків в межах закладу охорони здоров'я.

Виконання вищеописаних завдань може здійснюватись як власними силами – шляхом утворення загального відділу логістики в межах закладу охорони здоров`я, так і шляхом залучення зовнішніх експертів. При цьому працівником відділу логістики в частині кадрової складової повинен проводитись аналіз поточної забезпеченості кадровими ресурсами, із подальшим планування частки залучення нових спеціалістів. Окрім цього, необхідна розробка механізму добору та відбору серед кандидатів, з метою обрання з-поміж них найбільш кваліфікованих та зацікавлених у довгостроковій співпраці, що в подальшому позитивно вплине на показник плинності кадрів в межах установи охорони здоров`я, а також надасть впевненість у забезпеченні виконання необхідного об'єму роботи.

Щодо оптимізації внутрішніх потоків, в межах даної складової націлюється робота на організацію робочого місця працівника, з метою забезпечення його всіх необхідним для своєчасного та повного виконання ним своїх обов'язків, з подальшим проведенням оцінки результатів праці як основи для усунення раніше невиявлених вузьких місць в роботі на шляху до оптимізації процесу надання медичних послуг кінцевим споживачам. Окрім того, логістика внутрішніх потоків повинна забезпечити організацію додаткового навчання в межах медичного закладу, для проведення подальшого підвищення кваліфікації наявних працівників, що в свою чергу дозволить вплинути на факти відривання від робочого процесу через необхідність від'їзду у відрядження для проходження додаткового навчання. Все це у підсумку позитивно впливатиме на формування культури та іміджу закладу охорони здоров'я, і як наслідок, вплине на зростання попиту як на послуги медичної установи так і на отримання роботи в ній з боку працівників.

Заключним напрямком впровадження логістичних підходів в частині кадрів є оптимізації вихідних кадрових потоків, в межах якого відбувається можливість та необхідність проведення лізингу кадрів із інших закладів охорони здоров'я, як основи для гарантування надання всього спектру послуг медичного закладу. Окрім того, увага логістів повинна бути націлена на визначення допустимої норми проведення скорочень та звільнень, а також необхідності їх проведення на основі оцінки результатів роботи наявного штату працівників. Поруч із цим, робота відділу логістики проводиться у напрямку оцінки планового рівня звільнень, в тому числі через вихід на пенсію для своєчасного забезпечення вивільненого робочого місця новим працівником.

Таким чином, із вищенаведеного можемо зробити висновки, що функціонування засад кадрової логістики в межах закладу охорони здоров`я має на меті забезпечити повне виконання ними своїх функцій шляхом забезпечення покриття всіх кадрових потреб установи, а також зменшення фактів скорочень, звільнень, неповних та несумлінних виконань своїх обов'язків.

На практиці впровадження засад кадрової логістики у діяльності медичних закладів відбувається із виконанням наступних етапів:

1. Оцінка організації системи управління, в межах якої відбувається дослідження поточної кадрової політики та оцінка її відповідності цілям і стратегіям подальшого розвитку медичного закладу [1]. Окрім того відбувається оцінка стану кадрової служби, вивчення її організаційної структури і схем взаємодії підрозділів медичного закладу між собою, поруч із аналізом практичних схем виконання кадрових операцій по підбору, адаптації, оцінці й атестації, мотивації, навчанні персоналу, формуванні корпоративної культури, веденні кадрового обліку, тощо. Також під час дослідження поточної кадрової політики проводиться аналіз внутрішніх нормативних документів, наказів і розпоряджень, оцінка правомірності та ефективності прийнятих

Таблиця 2 – Елементи оптимізації кадрових потоків медичних закладів із застосуванням логістики

Оптимізація вхідних кадрових потоків	Оптимізація внутрішніх кадрових потоків	Оптимізація вихідних кадрових потоків
1. Аналіз забезпеченості кадровими ресурсами. 2. Планування необхідної кількості персоналу. 3. Добір та відбір серед кандидатів. 4. Прийом на роботу працівника. 5. Адаптація працівником до умов нової роботи.	1. Адаптація кадрових потоків. 2. Організація робочого місця працівника. 3. Оцінка результату праці. 4. Формування системи мотивації кадрових потоків. 5. Кадровий сервіс. 6. Оплата праці. 7. Організація додаткового навчання. 8. Формування культури та іміджу медичної установи.	1. Оцінка можливості та необхідності лізингу кадрів. 2. Визначення виробничої необхідності у скороченнях та звільненнях у медичному закладі. 3. Вихід на пенсію, звільнення за власним бажанням, тощо.

Примітка: * Джерело: власна розробка автора на основі [10, с. 1219-1220].

кадрових рішень, а також оцінка економічної ефективності системи управління персоналом.

2. Оцінка кадрового потенціалу медичного закладу, під час якого проводиться дослідження наявної структури і чисельності кадрів, аналіз використання робочого часу, діагностика управлінського, кваліфікаційного та групового потенціалу [1].
3. Оцінка корпоративної культури та соціально-психологічного клімату в медичному закладі [1]. Під час реалізації даного пункту відбувається визначення міри задоволення працівниками аспектами праці, в тому числі умовами праці, рівнем її оплати, станом охорони праці, сформованими комунікаціями в колективі, з керівництвом, тощо. Окрім того, проводиться оцінка згуртованості та психологічної спів ставності членів колективу, визначення груп і неформальних лідерів у їх межах, поруч із аналізом причин можливих проявів соціальної та психологічної напруги та конфліктів у колективі.

Окрім того, поглибленої уваги з боку спеціалістів з кадрової логістики потребує такий важливий напрям діяльності медичного закладу як надання екстреної медичної допомоги (ЕМД), адже від своєчасності та повноти її надання часто залежить життя людини, а висока якість кадрового потенціалу служби надання екстреної допомоги є вирішальним фактором ефективності системи її надання.

У той же час, важливим елементом кадрової логістики у напрямку надання екстреної медичної допомоги є збереження життя, працездатності, фізичного та психічного здоров'я осіб, які надають ЕМД. Таким чином, логістика повинна забезпечити оптимальний баланс між вхідними і вихідними кадровими потоками з тим, щоб кадровий потенціал служб ЕМД покращувався відповідно до розвитку процесу організації та надання ЕМД.

У сучасних умовах активного реформування всіх напрямків надання медичної допомоги, в тому числі й екстреної вже не можливо використовувати напрацьовані інструменти управління кадрами. Адже сучасні засади управління кадрами формуються як підсумок взаємодії таких наук як теорія й організація управління, психологія, соціологія, конфліктологія, етика, охорони та економіка праці, трудове право, тощо. Саме тому, кадрова логістика виступає складовою частиною ресурсів медичних установ, управління якими вимагає виконання роботи з матеріальними, інформаційними, кадровими і фінансовими потоками. У такому випадку весь ресурсний потенціал даних медичних служб, у тому числі й служби екстреної медичної допомоги потрібно визначати в динаміці, тобто у кожний фіксований момент часу кожна окрема медична служба буде представлена сукупним запасом ресурсів [11, с.141].

На основі вищевикладеного, основною метою кадрової логістики ЕМД виступає забезпечення служб надання екстреної допомоги потрібними кадрами необхідної кваліфікації в потрібний час, з урахуванням потреби в людських ресурсах на даний момент і на перспективу, у необхідній кількості і в потрібному місці з оптимальними витратами. Іншими словами, управління кадровою логістикою ЕМД – це системний, організований вплив на процеси формування, розподілу, перерозподілу кадрів служб екстреної медичної допомоги спрямований на створення умов для використання трудових якостей працівників, з метою забезпечення ефективного функціонування вищезазначеної служби і всебічного її розвитку [11, с.142].

Висновки та перспективи подальшого дослідження. Отже, впровадження засад кадрової логістики у роботу служби надання екстреної медичної допомоги дозволяє визначити якість кадрового ресурсу у зв'язку із виконанням його ключових цілей та завдань, а також ідентифікувати відмінності між працівниками під час реалізації медико-лікарняних технологій із надання допомоги, а також під час прийняття, опрацювання, збереження та переміщення інформації, допомагає при визначенні психологічного клімату в колективі та дає обґрунтовані рекомендації по оптимізації міжособистісних дистанцій. Поруч із цим, використання кадрової логістики дозволяє окреслити сприйняття психологічного клімату під час надання екстреної медичної допомоги самим колективом, а також сформувати рекомендації по підвищенню кваліфікації працівників поруч із створення кадрових резервів професійних трудових ресурсів, які здатні на належному рівні виконати завдання служб надання екстреної допомоги.

На завершення проведеного дослідження, варто зазначити, що логістика виборює принципово нові позиції у діяльності сучасних організацій, а наявність головного ресурсу її проведення – висококваліфікованих кадрів виступає ключовим елементом її ефективності. Особливо це актуально в тих умовах, коли стрімкі реформи охорони здоров'я спричиняють необхідність перебудови кадрового складу медичного закладу на шляху до усунення неповної їх укомплектованості. Окрім того, значення кадрової логістики виражається у необхідності оптимізації кадрових потоків в межах закладів охорони здоров'я з метою забезпечення надання усього комплексу послуг для кінцевих споживачів на належному рівні. На виконання цього, відбувається оптимізація вхідних, внутрішніх та вихідних потоків трудових ресурсів підприємства. Поруч із цим, із використанням логістичних інструментів проводиться оцінка наявної системи управління медичним закладом, його кадрового потенціалу, корпоративної культури та

психологічного клімату в колективі. Всі ці напрямки дослідження, у підсумку дозволяють сформувати цілісну картину про наявні проблеми з кадрами у медичній установі та сформувати комплекс заходів по їх усуненню.

В той же час, пріоритетним напрямком застосування підходів кадрової логістики в закладах охорони здоров'я виступає система надання екстреної медичної допомоги, як основи для забезпечення наявності кваліфікованих лікарів в той час і в тому місці, де це необхідно, в рамках мінімального часового проміжку, що в кінцевому підсумку може врятувати чиєсь життя.

Referenses

1. Polischuk I. Zastosuvannya logistychnoyi kontseptsiyi kadrovogo menedzhmentu [Application of logistic concept of personnel management]. *Ukrains'ka nauka: mynule, suchasne, majbutnie.* 2018; 19(2): 186-91. [Ukrainian]
2. Natsionalna akademiya derzhavnogo upravlinnya pry Prezydentovi Ukrayiny. Derzhavne upravlinnya lyudskymy resursamy v sferi okhorony zdorov`ya v Ukrayini [National Academy of Public Administration under the President of Ukraine. Public administration of human resources in the field of health care in Ukraine]. Materialy schorichnoi Vseukrains'koi naukovo-praktychnoi konferentsii za mizhnarodnoiu uchastiu. 2016. Available from: http://www.khonmb.org.ua/uk/conference_2016.pdf [Ukrainian]
3. Leont'ieva IO. Kadrova logistyka v systemi upravlinnya vodnotransportnym pidpryyemstvom [Personnel Logistics in the Water Transport Enterprise Management System]. *Naukovyj visnyk Khersons'koho derzhavnoho universytetu. Ekonomichni nauky*. 2016; 20(1): 111-4. [Ukrainian]
4. Serbyn VD. *Osnovy lohystyky* [Fundamentals of Logistics]. Tahanroh RU: TRTU; 2004. 170 p. [Russian]
5. Chemekov VP. Kadrovaya logystyka – vzglyad na kareru [Personnel logistics is a career perspective]. *Tekhnolohyia upravlenyia*. 2002; 12: 25–8. [Russian]
6. Kormyn NH. Prymenenye kadrovoy logystyky v upravlenyy personalom organyzatsyy [Application of personnel logistics in the organization's personnel management] *Vestnyk Cheliabynskoho hosudarstvennoho unyversyteta.* 2008; 7 (108): 138–41. [Russian]
7. Mel'nykova KV. Kadrova logistyka v systemi suchasnogo upravlinnya trudovymy resursamy [Personnel logistics in the system of modern manpower management]. *Naukovyj visnyk Khersons'koho derzhavnoho universytetu. Ekonomichni nauky*. 2016; 17(3): 58–60. [Ukrainian]
8. Kornijchuk OP. Nova systema okhorony zdorov'ya Ukrayiny ta perspektyvy kadrovoyi polityky [The New Health Care System of Ukraine and Perspectives on Personnel Policy]. *Vseukrains'ka naukovo-praktychna konferentsiia za mizhnarodnoiu uchastiu "Personnel health policy in the face of threats to the national security of Ukraine". Kyiv: DSK-Center LLC; 2017.* 2017: 54-7. [Ukrainian]
9. Proyekt USAID «Pidtrymka reformy okhorony zdorov'ya». Sytuatsiynyy analiz. Kadrovi resursy systemy okhorony zdorov`ya v Ukrayini [USAID Healthcare Support Project. Situational analysis. Human resources of the health care system in Ukraine]. Available from: https://www.skeptic.in.ua/wp-content/uploads/HRH-situational-analysis-2019.pdf [Ukrainian]
10. Muromets' NYe. Sutnist' lohistychnoho upravlinnia potokamy trudovykh resursiv [The essence of logistics management of labor flows]*. Problemy razvytyia vneshneekonomycheskykh sviazej y pryvlechenyia ynostrannykh ynvestytsyj. Sb nauch tr*. Donetsk- Ukraine: DonNU; 2009. 2009: 1219-22. [Ukrainian]
11. Hajvolia OO, Kochin IV, Akulova OM, Shylo IF, Troshyn DO. Kadrova logistyka pry nadanni ekstrenoyi medychnoyi dopomogy [Personnel logistics in the provision of emergency medical care]. *Medytsyna neotlozhnykh sostoianyj»*. 2018; 7(62): 141-2.

УДК 614.2

КАДРОВАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ КАК ЧАСТЬ ЭФФЕКТИВНОЙ ЛОГИСТИКИ МЕДИЦИНСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Коломоец А. В., Толстанов А. К., Гбур С. В.

Резюме. На эффективность системы здравоохранения страны значительным образом влияет ее ресурсное обеспечение, в том числе кадровое. Ведь именно наличие необходимых кадров, уровень их квалификации и корректность распределения, рядом с развитым комплексом мотивирования и созданием надлежащих условий труда с достойным уровнем оплаты, высоким социальным благосостоянием, полноценным материальным и технологическим обеспечение трудового процесса выступают предпосылками для создания должного уровня оказания медицинской помощи населению. Усиливается роль кадров в процессе реформирования медицинской отрасли, ведь они в значительной мере отвечают за эффективность проведения реформ.

Таким образом, с учетом вышеприведенного нами было рассмотрено текущее состояние кадров в медицинской отрасли в Украине, а также определена степень исследования вопросов в сфере совер-

шенствования управления кадровыми ресурсами в целом, а также в контексте учреждений здравоохранения.

Кроме того, в научной статье определено, что с учетом постоянных изменений в сфере здравоохранения эффективным и необходимым инструментом оптимизации деятельности медицинских учреждений выступает логистика, в частности в части кадрового направления. Следующим шагом проведения исследования, определены существующие подходы к определению кадровой логистики, а также предложено собственное определение данного термина. Продолжая очерченную линию исследования, нами были определены имеющиеся проблемы с кадрами в медицинских учреждениях, чем подтверждена необходимость внедрения кадровой логистики в их деятельность. Рядом с этим, определена степень укомплектованности штатных должностей в 2018 году, с последующим определением наибольшей и наименьшей нехватки работников медицинской отрасли.

В данной статье определены направления оптимизации ситуации, которая сложилась с кадрами в учреждениях здравоохранения, путем практической реализации логистической концепции в части кадрового менеджмента на основе оптимизации входных, внутренних и выходных потоков трудовых ресурсов, рядом с определением этапов внедрения принципов кадровой логистики в деятельность медицинских учреждений.

Кроме того, в исследовании определены значения и направления внедрения кадровой логистики в службах оказания экстренной медицинской помощи, как одних из важнейших составляющих медицинского учреждения.

Ключевые слова: логистика, кадровая логистика, медицинское учреждение, кадры, экстренная медицинская помощь, укомплектованность.

UDC 614.2

Personnel Component as a Part of Effective Logistics of Medical Institution

Kolomoets A. V., Tolstanov O. K., Gbur Z. V.

Abstract. The effectiveness of a country's health care system is greatly influenced by its resource provision, including staffing. After all, the availability of the necessary personnel, the level of their qualification and the correctness of distribution, along with the developed complex of motivation and creation of proper working conditions with a decent level of remuneration, high social well-being, full material and technological support of the labor process are prerequisites for creating an adequate level of medical care. The role of personnel in the reform of the medical sector is increasing, since they are largely responsible for the effectiveness of the reforms.

Thus, in the light of the above, we have considered the current state of health care personnel in Ukraine, and determined the degree of research into issues in the field of improvement of human resources management in general, as well as in the context of healthcare institutions.

Taking into account the constant changes in the healthcare sector, logistics is an effective and necessary tool for optimizing the activities of medical institutions, in particular in the area of staffing. The next step in the study is to identify the existing approaches to the definition of personnel logistics, and to propose its own definition of the term. Continuing the line of research, we identified the existing problems with personnel in medical institutions, which confirmed the need for the introduction of personnel logistics in their activities. At the same time, the degree of staffing in 2018 was determined, with further identification of the largest and smallest shortage of medical workers.

We identified the directions of optimization of a situation which was developed in health care establishments, by practical realization of logistic concept in the part of personnel management on the basis of optimization of input, internal and output flows of manpower, along with determination of stages of implementation of the principles of personnel logistics in activity medical institutions.

In addition, the study identified the importance and direction of implementing personnel logistics in emergency medical services as one of the most important components of a medical facility.

Keywords: logistics, personnel logistics, medical institution, personnel, emergency medical care, staffing.

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.

Стаття надійшла 25.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.312
УДК 615.225.015.4:616.61:612.398

Матущак М. Р., Горошко О. М., Захарчук О. О., Ежнед М. А., Сахацька І. М., Костишин Л. В., Михайлюк Н. В., Драчук В. М.

КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ СТАНУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ГАСТРИТУ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

gorolesya@ukr.net

Печія є одним із основних симптомів гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, яка призводить до погіршення якості життя. Вивчення даної проблеми в аспекті лікування та профілактики залишається актуальним у сучасній гастроентерології.

Метою роботи було покращення якості фармакотерапії хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу за допомогою проведення фармакоекономічного аналізу застосування інгібіторів протонної помпи та пропульсантів з удосконаленням порядку формування локального формуляру лікувально-профілактичних закладів.

Проведений аналіз 123 медичних карт стаціонарних хворих з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою на тлі хронічного гастриту, та листків лікарських призначень лікувальних установ м. Чернівці, згідно яких визначили найбільш вживані препарати групи антисекреторних засобів та стимуляторів перистальтики. Для проведення фармакоекономічних досліджень визначали показник ефективності лікування, за результатами якого було встановлено, що найкращу ефективність проявили комбінації «Нольпаза+Ітомед» (87%), за показником «витрати-ефективність» становить 12-8,40 грн; та «Езолонг+Ітомед» (88%), з показником «витрати-ефективність» 145,60 грн. «Езолонг+ Ітомед» виявляє найпотужніший ефект щодо усунення печії і характеризується значно вищою ефективністю у порівнянні з іншими досліджуваними комбінаціями, тоді як майже однакові показники клінічної ефективності спостерігаються у порівнянні з «Нольпаза+Ітомед». За результатами фармакоекономічних аналізів «мінімізації витрат» та «витрати – ефективність» найбільш раціональною з економічної точки зору є комбінація «Нольпаза+ Ітомед», вартість лікування на добу становить 30,58 грн. По ефективності ця комбінація випереджає інші схеми фармакотерапії гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Отримані дані є перспективними в перегляді локальних формулярів лікувально-профілактичних закладів щодо включення даних лікарських засобів із групи антисекреторних засобів та пропульсантів в протоколи лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби безрецептурними лікарськими засобами в аспекті фармацевтичної опіки.

Ключові слова: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, фармакотерапія, фармакоекономічний аналіз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є продовженням комплексних досліджень науково-дослідної теми кафедри фармації Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» «Фармакологічне та фармакоекономічне обґрунтування застосування засобів з антиоксидантною активністю за ушкодження нирок та органів травлення», № державної реєстрації 0116U002932.

Актуальність. Багато людей не вважають печію медичною проблемою, і намагаються справитися з нею самотужки, не зважаючи на частоту її виникнення. Печія це не самостійне захворювання, а один з симптомів гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) [1, 2]. Вивчення даної проблеми в аспекті лікування та профілактики залишається актуальним у сучасній гастроентерології, фармакотерапії та фармації зокрема [3]. ГЕРХ не тільки погіршує якість життя, створюючи вагому економічну, соціальну та медичну проблеми для системи охорони здоров'я, але й пов’язана із ризиком розвитку різних уражень стравоходу [4].

Встановлено, що приблизно 10 % дорослого населення і майже 50 % вагітних відчувають печію – основний симптом ГЕРХ – щодня, 30 % – не рідше 1 разу на тиждень, 60 % – не рідше 1 разу на місяць [5]. Кількість людей, які страждають від

печії, коливається від 30 до 60 % населення, та спостерігається однаково часто як у чоловіків, так і у жінок. Тривалі дослідження учених показали, що кількість людей, які відчувають печію хоча б 1 раз на тиждень, зросла вдвічі впродовж 10 років [6].

До стандартів фармакотерапії кислотозалежних захворювань, зокрема ГЕРХ, включено основну групу антисекреторних засобів (блокатори Н+/К+-АТФази, або інгібітори протонної помпи) та стимулятори перистальтики (пропульсанти) [7, 8, 9]. На фармацевтичному ринку представлений широкий асортимент безрецептурних лікарських засобів (ЛЗ), що і зумовлює інтерес до цих фармакологічних груп [10]. Враховуючи велику кількість препаратів даних груп та низьку платоспроможності значної частини населення України, важливим етапом сучасних досліджень з питань оптимізації медичного та фармацевтичного забезпечення хворих є формування страхових переліків ЛЗ за результатами організаційно-економічних, маркетингових і фармакоекономічних досліджень застосування лікувальних засобів, в тому числі і безрецептурних.

Метою роботи було покращення якості фармакотерапії хворих на ГЕРХ за допомогою проведення фармакоекономічного аналізу застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) та пропульсантів з удосконаленням порядку формування локального формуляру лікувально-профілактичних закладів.

Матеріал та методи дослідження. Проведений аналіз 123 медичних карт стаціонарних хворих на ГЕРХ на тлі ХГ, та листків лікарських призначень лікувальних установ м. Чернівці. Методологія фармакоекономічного аналізу (метод «мінімізації витрат», аналіз витрати-ефективність, аналіз вартість-вигода, статистичні методи дослідження) передбачає спільне використання ретроспективних аналізів за даними історій хвороб: аналізу частоти захворюваності та ранжування їх показниками ефективності.

У фармакоекономічних дослідженнях використовували метод «витрати – ефективність». Метод фармакоекономічного аналізу передбачає порівняння як вартісних (у грошовому вираженні), так і клінічних показників ефективності. Обробку інформації здійснювали за допомогою спеціального програмного забезпечення (Microsoft Office Excel). Підготовку даних до обробки й аналізу проводили за допомогою табличного процесора Microsoft Office Excel 2007.

Результати дослідження та їх обговорення. Першим етапом дослідження було визначення частоти захворюваності у залежності від статі. Серед хворих було 76 чоловіків (61,79 %) та 47 жінок (38,21 %) (**рис. 1**). Середній вік хворих на ГЕРХ становив 47±20 років (від 27 до 67 років).

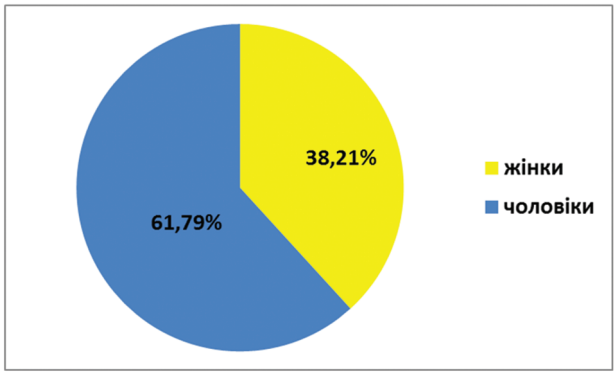

Рис. 1. Частота захворюваності на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу у залежності від статі

Отже, чоловіки на 23,58 % частіше звертаються до лікаря із даною проблемою, що може бути пов'язано із похибками у харчуванні (жирна, гостра їжа, шкідливі звички).

Наступним етапом було опрацювання листків призначень щодо визначення схем лікування, які включали наступні препарати: езолонг, нольпаза, ітомед, моторикум. За результатами аналізу листків призначень стаціонарних хворих було поділено на групи: I група – 31 хворий – приймали езолонг (40 мг) та ітомед; II група – 27 хворих – приймали езолонг (40 мг) та моторикум; III група – 24 хворих – застосовували нольпаза (40 мг) та ітомед; IV група – 20 хворих – приймали нольпаза (40 мг) та моторикум; V група – 21 хворий – отримували комбінований ЛЗ Лімзер.

Для проведення наступних фармакоекономічних досліджень визначили показник ефективності лікування, при якому вираховували відношення числа осіб, у яких зникло відчуття печії, до числа осіб, у яких не зник цей дискомфортний симптом (**рис. 2**). Враховували і показник ефективності, як відношення числа хворих, в яких зник рефлюкс шлункового вмісту, до осіб з повільнішим настанням одужання.

Рисунок 3 дає можливість порівняти між собою клінічну ефективність обраних схем фармакотерапії хворих на ГЕРХ на тлі ХГ: «Езолонг+ Ітомед», «Езолонг+Моторикум», «Нольпаза+Ітомед», «Нольпаза+Моторикум» та комбінованого ЛЗ Лімзер. На даному рисунку добре помітно, що «Езолонг+Ітомед» виявляє найпотужніший ефект щодо усунення печії, і характеризується значно вищою ефективністю у порівнянні із комбінацією езолонгу та моторикуму, тоді як майже однакові показники клінічної ефективності спостерігаються у порівнянні з «Нольпаза+Ітомед».

За даними листків призначень найчастіше використовують препарати із групи ІПП (Езолонг, Нольпаза), пропульсантів (Ітомед, Моторикум) та комбінований препарат Лімзер **(рис. 3)**.

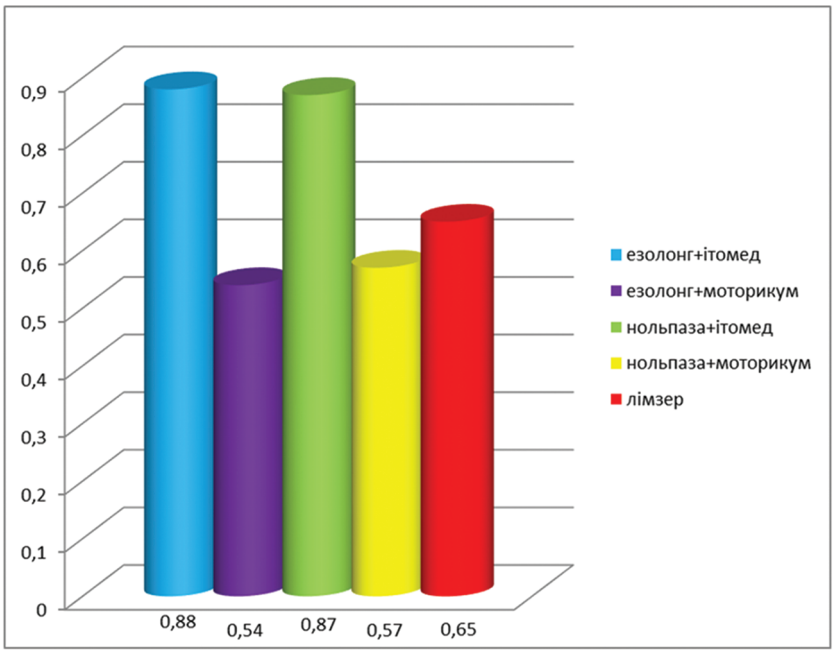

Рис. 2. Показники ефективності схем фармакотерапії ГЕРХ

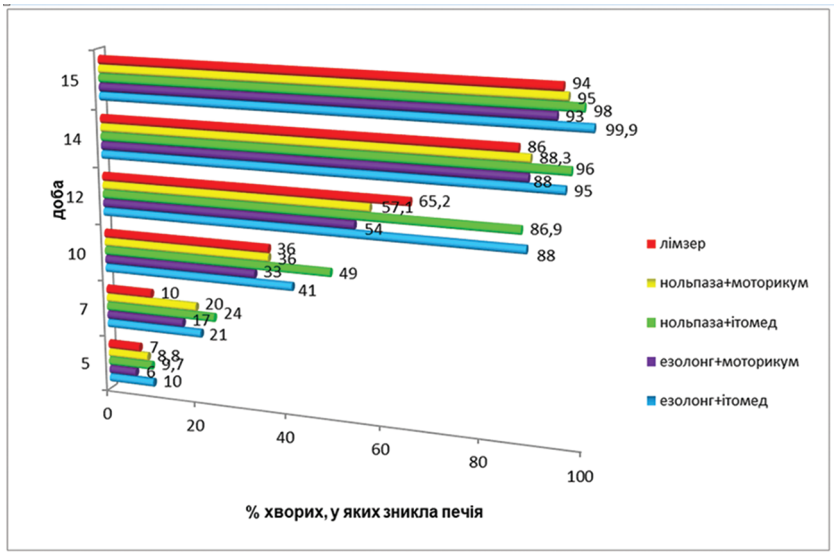

Рис. 3. Клінічна ефективність комбінованого застосування інгібітора протонної помпи та пропульсанта за показником «зникнення печії – доба»

Дані щодо вартості (мінімальної, середньої та максимальної) блокаторів H^+/K^+-АТФази та пропульсантів (у гривнях) були взяті на момент закінчення дослідження з мережі аптек різної форми власності м. Чернівці.

Проаналізувавши усереднені вартості доби лікування ГЕРХ (**табл. 1**) за запропонованими схемами фармакотерапії, було зроблено висновок, що найбільш дороговартісною є комбінація «Езолонг+ Ітомед» (33,75 грн), тоді як доба застосування комплексного препарату Лімзеру вартує лише 5,25 грн. Усереднена вартість 14-денного курсу лікування ГЕРХ на тлі ХГ препаратом Лімзер (77,28 грн) буде значно менш витратною у порівнянні з іншими запропонованими схемами, такими як: «Нольпаза+Ітомед» (428,12 грн), «Езолонг+Ітомед» (472,51 грн), «Нольпаза+Моторикум» (265,02 грн) та «Езолонг+Моторикум» (309,41 грн).

При аналізі витрат хворих на зникнення синдрому печії за допомогою ІПП та пропульсантів, найменші витрати будуть при використанні Лімзеру (75,07 грн) (**табл. 2**), проте при його застосуванні клінічний ефект у близько 50 % хворих спостерігається лише на 13,6 добу, що потребуватиме в подальшому тривалішого курсу лікування та збільшення витрат на проведення протирецидивної антирефлюксної терапії. Найкращу ефективність проявили комбінації «Нольпаза+ Ітомед» (усунення печії на 9,6 добу) та «Езолонг+Ітомед» (зникнення печії на 10,3 добу), хоча усереднена вартість їх застосування значно вища, аніж для призначення Лімзеру, – 293,57 грн та 347,63 грн відповідно.

Аналізуючи дані **таблиці 2**, стає зрозумілим те, що для забезпечення швидкої епітелізації ерозивних дефектів при ГЕРХ слід призначати такі схеми фармакотерапії, як «Езолонг+Ітомед» і «Нольпаза+Ітомед», що зумовлено їх здатністю ефективніше заживлювати ерозії (тобто за меншу кількість діб). Хоча, зважаючи на значну дороговартісність доби їх застосування (33,75 грн та 30,58 грн відповідно), можлива заміна на комбінацію «Нольпаза+Моторикум», що поступається дещо повільнішим проявом ефекту, але має більш прийнятну вартість доби застосування – 18,93 грн.

Наступним етапом було проведення фармакоекономічного аналізу застосування схем фармакотерапії ГЕРХ за показником «витрати- ефективність» (**табл. 3**).

Проаналізувавши отримані дані, з'ясували, що найменший показник «витрати-ефективність»

Таблиця 1 – Усереднена вартість добового та курсового застосування схем фармакотерапії гастроезофагеальної рефлюксної хвороби

Схеми фармакотерапії	Вартість доби застосування схем фармакотерапії, грн	Вартість 14-денного курсу фармакотерапії, грн
Езолонг+Ітомед	33,75	472,51
Езолонг+Моторикум	22,10	309,41
Нольпаза+Ітомед	30,58	428,12
Нольпаза+Моторикум	18,93	265,02
Лімзер	5,52	77,28

Таблиця 2 – Вартісна оцінка показника клінічної ефективності схем фармакотерапії ГЕРХ за зникненням печії

Схеми фармакотерапії	Доба зникнення печії у 50% хворих	Вартість
Езолонг+Ітомед	10,3	347,63
Езолонг+Моторикум	12,2	269,63
Нольпаза+Ітомед	9,6	293,57
Нольпаза+Моторикум	11,9	225,27
Лімзер	13,6	75,07

Таблиця 3 – Фармакоекономічний аналіз використання ІПП та пропульсантів за показником «витрати-ефективність»

Схеми фармакотерапії	Показник «витрати-ефективність» курсової дози	Показник ефективності
Езолонг+Ітомед	305,91	0,88
Езолонг+Моторикум	145,60	0,54
Нольпаза+Ітомед	255,41	0,87
Нольпаза+Моторикум	128,40	0,57
Лімзер	48,80	0,65

виявився для Лімзеру – 48,80 грн, проте показник ефективності для даного препарату був низький, і становив 0,65. Значно вищі показники «витрати-ефективність» були для схем «Нольпаза+Моторикум» – 128,40 грн, «Езолонг+Моторикум» – 145,60 грн, «Нольпаза+Ітомед» – 255,41 грн та «Езолонг+Ітомед» – 305,91 грн. Оскільки найкращі показники ефективності у комбінацій ІПП із Ітомедом (близько 87-88 %) та найнижчий у «Езолонг+Моторикум» – 54 %, то наші дані не говорять, що остання схема є неефективною, проте її призначення є нераціональним.

Враховуючи, що клінічна ефективність схем лікування «Езолонг+Ітомед» та «Нольпаза+Ітомед» приблизно однакова, було проведено фармакоекономічний аналіз «мінімізації витрат» (**табл. 4**), суть якого полягає в тому, щоб визначити таку схему фармакотерапії, яка буде вигіднішою з економічної точки зору (такий аналіз можна проводити тільки для препаратів з однаковою ефективністю).

Таблиця 4 – Фармакоекономічний аналіз «мінімізації витрат» при застосуванні блокаторів H^+/K^+-АТФази та пропульсантів

Схема фармакотерапії	Вартість лікування, грн	
	доби	курсу
Езолонг+Ітомед	33,75	472,51
Нольпаза+Ітомед	30,58	428,12

На основі співставних даних встановлено, що вартість доби лікування препаратами є практично однаковою, а вже вартість курсового застосування схеми «Езолонг+Ітомед» вартує більше, ніж вартість фармакотерапії «Нольпаза+Ітомед».

До ІПП, що призначаються хворим на ГЕРХ, висувається низка важливих вимог, а саме: їм має бути властива висока антисекреторна активність, добра переносимість, мінімальна кількість побічних ефектів і відсутність взаємодії з іншими лікарськими засобами [11]. Усі сучасні ІПП є замісними бензимідазолами, які відрізняються радикалами в піридиновому та бензимідазольному кільцях [12]. Препарати ІПП захищені кислотостійкою оболонкою та мають однаковий механізм дії, що забезпечує схожість їх клінічних ефектів, проте кожен ІПП має особливості фармакокінетики, які визначають індивідуальні властивості препаратів цього класу. Переваги нольпази (пантопразолу), а саме кращий метаболічний і фармакокінетичний профіль, які дають змогу не впливати на активність системи цитохрому Р450 і не викликати перехресних реакцій з іншими лікарськими засобами, висвітлено у ряді наукових робіт [13, 14]. Необхідність прокінетиків у лікуванні ГЕРХ базується на уявленні, що захворювання є результатом пошкодження функціональної і структурної цілісності нижнього стравохідного сфінктера як антирефлюксного бар'єру [15]. Кислотосупресивна терапія дозволяє знизити агресивність рефлюксату, але не усуває порушення рухової функції травного тракту [16]. Можливість коригувати моторику товстого кишечника за допомогою ітомеду підтвердили результати рандомізованого порівняльного дослідження у пацієнтів із середнім ступенем тяжкості ГЕРХ [17]. Ітомед діє протягом всього травного каналу, та володіє комбінованим механізмом дії, що дозволяє підвищити результативність терапії при добрій переносимості та високій безпеці лікування [18].

Враховуючи літературні дані щодо переваг досліджуваних препаратів та результатів проведеного КЕА «мінімізації витрат», стало зрозумілим, що економічно вигіднішим є призначення Нольпази та Ітомеду, а по ефективності вони ще й значно випереджають інші схеми фармакотерапії ГЕРХ. Тому ця

комбінація є раціональнішою, а дані ЛЗ є препаратами вибору під час лікування ГЕРХ на тлі ХГ.

Висновки

1. Найбільш ефективними схемами фармакотерапії ГЕРХ за інтегративним показником клінічної ефективності «доба зникнення печії» стали схеми, які містили «Езолонг+Ітомед» та «Нольпаза+Ітомед».
2. За результатами фармакоекономічного аналізу найбільш раціональною є комбінація «Нольпаза+Ітомед».

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується на основі отриманих даних розробити рекомендації для локальних формулярів лікувально-профілактичних закладів щодо включення даних ЛЗ із групи антисекреторних засобів та пропульсантів в протоколи лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби безрецептурними лікарськими засобами в аспекті фармацевтичної опіки.

References

1. Babak OYa. HERKh. Vid teorii do praktyky [GERD. From theory to practice]. *Suchasna hastroenterolohiia*. 2014; 4 (78): 38–44. [Ukrainian]
2. *Hastroezofahealnaia refliuksnaia bolezn* [Gastroesophageal reflux disease]. Uchebnoe posobye. Ed by YV Maev. M: HEOTAR-Medya; 2019. 80 s. [Russian]
3. Mahlovana H. Vplyv fizychnoi aktyvnosti ta sposobu zhyttia na poshyrenist hastroezofahealnoi refliuksnoi khvoroby u studentiv [The influence of physical activity and lifestyle on the prevalence of gastroesophageal reflux disease in students]. *Sportyvna nauka Ukrainy*. 2015; 1(65): 36–40. [Ukrainian]
4. Yakhnytska M. Osoblyvosti klinichnoho perebihu hastroezofahealnoi refliuksnoi khvoroby u lvivskomu rehioni [Features of clinical course of gastroesophageal reflux disease in Lviv region]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*. 2019; 1: 195–201. [Ukrainian]
5. Vdovychenko VI, Ostrohliad AV, Sverdan YaP. “Pechiia vykhidnoho dnia": poshyrenist, faktory ryzyku, profilaktyka [Weekend Heartburn: Prevalence, Risk Factors, Prevention]. *Suchasna hastroenterolohiia*. 2012; 1(63): 88–93. [Ukrainian]
6. Mahlovana HM, Bychkov MA, Kovalchuk HI. Funktsionalna pechiia ta hastroezofahealna refliuksna khvoroba u studentiv u period zminenoho psykhoemotsiinoho stanu [Functional heartburn and gastroesophageal reflux disease in students in the period of altered psycho-emotional state]. *Suchasna hastroenterolohiia*. 2011; 6: 29–31. [Ukrainian]
7. Chernobrovyi VM, Melashchenko SH. Suchasni aspekty diahnostyky i farmakoterapii hastroezofahealnoi refliuksnoi khvoroby [Current aspects of diagnosis and pharmacotherapy of gastroesophageal reflux disease]. *Suchasna hastroenterolohiia*. 2013; 3(71): 92–9. [Ukrainian]
8. Hutsalenko OO. Optymizatsiia likuvannia duodenohastralnoho refliuksu u khvorykh na khronichnyi hastryt [Optimization of treatment of duodenogastric reflux in patients with chronic gastritis]. *Gastroenterologìa*. 2019; 53(3): 153–61. [Ukrainian]
9. Plotnykova EYu, Volohzhanyna LH, Yhumnova OA, Kolmohorova TO. Pryntsypu lechenyia khronycheskoho ezofahyta razlychnoi etyolohyy [Principles of treatment of chronic esophagitis of various etiologies]. *Medytsynskyi sovet*. 2017; 20: 124–30. [Russian]
10. Herasymova OO, Krykun VV. Analiz asortymentu ta dostupnosti stymuliatoriv perystaltyky na farmatsevtychnomu rynku Ukrainy [Analysis of the range and availability of peristalsis stimulants in the pharmaceutical market of Ukraine]. *Klinichna farmatsiia*. 2019; 23(2): 54–9. [Ukrainian]
11. Gubergrits NB, Belaeva NV, Klochkov OYe, Suprun OO, Fomenko PG. Mistse inhibitoriv protonnoi pompy u likuvanni khronichnoho pankreatytu. Ohliad ta vlasni sposterezhennia [Place of proton pump inhibitors in the treatment of chronic pancreatitis. Review and own observations]. *Suchasna hastroenterolohiia*. 2018; 2: 85–94. [Ukrainian]
12. Zhuravlova LV, Filonenko MV. Hastroezofahealna refliuksna khvoroba v osib z metabolichnym syndromom: osoblyvosti perebihu ta suchasni pidkhody do likuvannia [Gastroesophageal reflux disease in persons with metabolic syndrome: features of the course and current approaches to treatment]. *Suchasna hastroenterolohiia*. 2018; 4(102): 94–9. [Ukrainian]
13. Palii IH, Zaika SV, Kolisnyk SP. Rol innovatsiinoi formy pantoprazolu v likuvanni khvorykh na NPZP hastropatiiu [The role of the innovative form of pantoprazole in the treatment of patients with NSAIDs of gastropathy]. *Suchasna hastroenterolohiia*. 2012; 1(63): 88–93. [Ukrainian]
14. Palii IH, Zaika SV, Kolisnyk SP, Vavrynchuk VV, Salabai IO. Rol innovatsiinoi formy pantoprazolu v likuvanni khvorykh na NPZP-hastropatiiu [The role of the innovative form of pantoprazole in the treatment of patients with NSAIDs-gastropathy]. *Suchasna hastroenterolohiia*. 2012; 1: 88–93. [Ukrainian]
15. Yang YJ, Bang CS, Baik GH, Park TY, Shin SP, Suk KT, et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2017 Jun 26; 17(1): 83. [Korea]
16. Palii IH, Zaika SV, Prymak OS. Kyslotozalezhni zakhvoriuvannia u khvorykh na metabolichnyi syndrom: nevyrisheni problemy i suchasni mozhlyvosti likuvannia [Acid-dependent diseases in patients with metabolic syndrome: unresolved problems and current treatment options]. *Suchasna hastroenterolohiia*. 2014; 1: 83–92. [Ukrainian]
17. Makhov MA, Yvashev MN. Itomed v klynycheskoi praktyke [Itomed in clinical practice]. *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperymentalnoho obrazovanyia*. 2016; 10(2): 232–3. [Russian]

18. Shcherbynyna MB. Itomed: ratsyonalnoe lechenye dyskynezyi zheludochno-kyshechnoho trakta [Itomed: a rational treatment of dyskinesia of the gastrointestinal tract]. *Polyklynyka*. 2012; 4: 52–54. [Russian]

УДК 615.225.015.4:616.61:612.398

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Матущак М. Р., Горошко А. М., Захарчук А. И., Ежнед М. А., Сахацкая И. М., Костышин Л. В., Мыхайлюк Н. В., Драчук В. М.

Резюме. Изжога является одним из основных симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, которая приводит ухудшению качества жизни. Изучение данной проблемы в аспекте лечения остается актуальным в современной гастроэнтерологии.

Цель работы - улучшение качества фармакотерапии больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с помощью проведения фармакоэкономического анализа применения ингибиторов протонной помпы и пропульсантов с совершенствованием порядка формирования локального формуляра лечебно-профилактических учреждений.

Проведен анализ 123 медицинских карт стационарных больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне хронического гастрита, и листков лекарственных назначений лечебных учреждений г. Черновцы, согласно которым определили наиболее востребованные препараты группы антисекреторных средств и стимуляторов перистальтики. Для проведения фармакоэкономических исследований определяли показатель эффективности лечения, по результатам которого установлено, что максимальную эффективность проявили комбинации «Нольпаза+Итомед» (87%), по показателю «затраты-эффективность» составляет 128,40 грн; и «Эзолонг+Итомед» (88%), с показателем «затраты-эффективность» 145,60 грн. «Эзолонг+Итомед» проявляет мощный эффект по устранению изжоги, и характеризуется значительно более высокой эффективностью по сравнению с другими исследуемыми комбинациями, тогда как почти одинаковые показатели клинической эффективности наблюдаются в сравнении с «Нольпаза+Итомед». По результатам фармакоэкономического анализа «минимизации затрат» и «затраты-эффективность» наиболее рациональной с экономической точки зрения является комбинация «Нольпаза+Итомед», стоимость лечения в сутки составляет 30,58 грн. По эффективности эта комбинация опережает другие схемы фармакотерапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Полученные данные перспективны в плане пересмотра локальных формуляров лечебно-профилактических заведений о включении данных лекарственных средств из группы антисекреторных средств и пропульсантов в протоколы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни безрецептурными лекарственными средствами в аспекте фармацевтической опеки.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, фармакотерапия, фармакоэкономический анализ.

UDC 615.225.015.4:616.61:612.398

Clinical and Economic Analysis of the State of Pharmaceutical Provision of Patients with Gastroesophageal Reflux Disease on the Background of Chronic Gastric Disease

Matushchak M. R., Horoshko O. M., Zakharchuk O. I., Ezhned M. A., Sakhatska I. M., Kostyshyn L. V., Mykhailiuk N. V., Drachuk V. M.

Abstract. Heartburn is one of the main symptoms of a disease associated with gastric ulceration and the risk of developing other esophageal lesions that lead to poor quality of life. Therefore, the study of this problem in the aspect of treatment and prevention actual relevant in modern gastroenterology.

The recent studies found out that approximately 10% of adults and almost 50% of pregnant women experience heartburn which is the main symptom of gastroesophageal reflux disease daily, 30% have it at least once a week, 60%have it at least once a month. The number of people suffering from heartburn ranges from 30 to 60% of the population, which is equally common in men and women. Long-term studies of scientists have shown that the number of people who experience heartburn at least once a week has doubled in 10 years.

The purpose of the work was to improve the quality of pharmacotherapy of patients with gastroesophageal reflux disease by conducting the pharmacoeconomic analysis of the proton pump inhibitors and propulsants use with improving the order of formation of the local formulary of treatment and preventive care establishments.

Material and methods. The study included the analysis of 123 medical records of patients with gastroesophageal reflux disease on the background of chronic gastritis and medical prescription sheets of medical institutions in Chernivtsi.

Results and discussion. The analysis was performed on the basis of in-patients' medical records and medical records of medical institutions, according to which the most used drugs of the group of antisecretory agents and peristalsis stimulants were identified. For pharmacoeconomic studies the index of treatment effectiveness was determined. According to the results, the combination "Nolpaza+Itomed" was 87%, and the "cost-effectiveness" index was 128.40 UAH; "Ezolong+Itomed" – 88%, the "cost-effectiveness" index was 145.60 UAH. The "Ezolong+Itomed" combination has the most potent effect on heartburn elimination and has a significantly higher efficacy compared to the other studied combinations, while almost identical clinical efficacy rates are observed compared to “Nolpaza+Itomed” combination. According to the results of pharmacoeconomic analyzes of “cost minimization” and “cost-effectiveness”, the most rational from the economic point of view is the “Nolpaza+Itomed” combination, since the treatment cost is 30.58 UAH per day, and the effectiveness and combination is ahead of other pharmacotherapy schemes.

Conclusion. The obtained data are promising for further research and revision of local formularies of treatment and preventive care establishments regarding the inclusion of medicines from the group of antisecretory agents and propulsants.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, pharmacotherapy, pharmacoeconomic analysis.

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.

Стаття надійшла 29.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.319
УДК 616.316-06:616.314.17/.33-002]-056.83-074/-078

Золотухіна О. Л., Романова Ю. Г.

ДИНАМІКА БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ РОТОВОЇ РІДИНИ ТЮТЮНОЗАЛЕЖНИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТКАНИН ПАРОДОНТА НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ГІПЕРАЦИДНОГО ГАСТРИТУ ВПРОДОВЖ ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ

Одеський національний медичний університет, Україна

alenazoloto2@gmail.com

На даний час питання запальних захворювань тканин пародонту виступають як найбільш актуальні. Серед них найбільшою увагою користується хронічний генералізований пародонтит, який пов'язаний зі шкідливими звичками і супутніми захворюваннями. В останні роки увага дослідників прикута до розробки нових методів і засобів лікування запальних захворювань тканин пародонту на основі натуральних рослинних компонентів та апіпродуктів.

Мета роботи – вивчення клінічної ефективності застосування новоствореного лікувально-профілактичного комплексу у тютюнозалежних пацієнтів із запальними захворюваннями тканин пародонту на тлі хронічного гіперацидного гастриту за біохімічними маркерами ротової рідини.

Було обстежено 68 пацієнтів (чоловіків і жінок) віком від 25 до 44 років, які були розподілені на 2 групи. Першу групу (основна група) склали 48 пацієнтів, які хворі на хронічний генералізований пародонтит початкової-I, I стадії на тлі хронічного гіперацидного гастриту та хронічного тютюнопаління. Стаж тютюнопаління в основній групі склав більш ніж 10 років, кількість викурених цигарок від 15 до 25 на добу. Пацієнти основної групи були рандомізовано розподілені на дві підгрупи в залежності від обраного методу лікування: 1а підгрупа – застосування базової терапії ХГП та процедури ультрафонофорезу з новоствореним ЛПК – гелем «Апісан», 1б підгрупа – застосування базової терапії ХГП та процедури ультрафонофорезу з плацебо. Друга група (контрольна) складалася з 20 соматично здорових осіб. Для оцінки процесів перекисного окиснення ліпідів визначали рівень малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів. Стан антиоксидантного захисту вивчали за рівнями активності ферментів каталази та супероксиддисмутази. За співвідношенням активностей каталази і концентрації малонового діальдегіду розраховували антиоксидантний-прооксидантний індекс. Як маркер мікробного обсіменіння ротової порожнини визначали активність ферменту уреази. Рівень неспецифічного імунітету оцінювали за активністю лізоциму. За співвідношенням відносних активностей уреази і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу. В якості показника запалення та деструкції тканин ротової порожнини визначали активність ферменту еластази.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що динаміка змін біохімічних маркерів ротової порожнини у тютюнозалежних пацієнтів, які хворі на хронічний генералізований пародонтит на тлі хронічного гіперацидного гастриту, мала кращі результати впродовж лікування та у віддалені строки за умови застосування новоствореного лікувально-профілактичного комплексу.

Спираючись на дані нашого дослідження, можна стверджувати, що динаміка біохімічних маркерів ротової порожнини у тютюнозалежних пацієнтів, які хворі на хронічний генералізований пародонтит на тлі хронічного гіперацидного гастриту, та яким проводили терапевтичні заходи за допомогою спеціально розробленого ЛПК, вказує на більш високу

ефективність даного комплексу порівняно з хворими, яким застосовували ультрафонофорез із плацебо, що віддзеркалювалось у більш швидкій нормалізації біохімічних маркерів ротової рідини та менш суттєвими змінами її гомеостазу у віддаленому періоді спостереження.

Ключові слова: хронічний генералізований пародонтит, хронічний гіперацидний гастрит, тютюнопаління.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках НДР «Розробка методів діагностики, лікування та профілактики захворювань тканин пародонту та слизової оболонки порожнини рота у хворих із системними порушеннями гомеостазу» (№ держ. реєстрації 0115U006642), та «Розробка нових лікувально-профілактичних засобів та обґрунтування їх застосування у комплексному лікуванні уражень слизової оболонки порожнини рота за умов екзогенних та ендогенних факторів ризику» (№ держ. реєстрації 0116U008934).

Вступ. На даний час питання запальних захворювань тканин пародонту виступають як найбільш актуальні. Серед них наша увага прикута саме до хронічного генералізованного пародонтиту (ХГП), який пов'язаний зі шкідливими звичками і супутніми захворюваннями. Пародонтит, як відомо, має поліетіологічну природу екзогенного й ендогенного характеру [1]. ХГП тісно пов'язаний з одного боку з ушкоджувальною дією місцевої мікробної експансії та з іншого боку – зі станом хоста, а саме з імунною, нейрогуморальною системами та порушеннями функцій внутрішніх органів [2].

Запальні захворювання пародонту та внутрішніх органів виступають як негативна коморбідність, яка ускладнює перебіг як основного, так і супутнього захворювання [3]. Завдяки зниженню захисних сил організму на тлі супутнього захворювання створюються умови для агресивної дії на тканини пародонту пародонтопатогенних бактерій біоплівки. Фактори ризику можуть змінювати реакцію організму на агресію мікробної біоплівки [4]. Протягом останніх десятиліть наукові дослідження стали більш обізнаними в питаннях негативного впливу куріння на тканини пародонту [5], і зараз куріння вважається фактором ризику захворювання пародонту [6]. Palmer та співавт. [7] дійшли висновку, що куріння тютюну має широкомасштабні системні ефекти, багато з яких можуть забезпечити механізми підвищеної схильності до пародонтиту та гіршої сприйнятливості до лікування [8]. Тобто паління може впливати як безпосередньо на тканини порожнини рота, так і опосередковано як системний фактор.

Патологія шлунково-кишкового тракту (ШКТ) має прояви у порожнині рота та часто супроводжується захворюваннями тканин пародонту, слизової оболонки порожнини рота (СОПР), слинних залоз, каріозними і некаріозними ураженнями зубів. Найпоширенішою патологією ШКТ у людей середнього віку є хронічний гіперацидний гастрит (ХГГ), який супроводжується підвищеною секрецією шлункового соку [9]. Відомо, що патологія шлунку та дванадцятипалої кишки частіше розвивається у курців, порівняно з некурцями. Це можна пояснити тим, що тютюнопаління викликає дисбаланс шлункової секреції, порушує пілоричну активність, знижує секрецію бікарбонату підшлунковою залозою та перешкоджає загоєнню виразок [10]. При поєднанні факторів ризику та супутньої патології тканини пародонту зазнають більш значного негативного впливу, що може проявлятися у затяжному запальному процесі, рецидивному характері, обтяженні перебігу, резистентності до лікування [11].

В останні роки увага дослідників прикута до розробки нових методів і засобів лікування запальних захворювань тканин пародонту на основі натуральних рослинних компонентів та апіпродуктів. Це пояснюється частими випадками побічної дії і алергічних реакцій антибіотиків, синтетичних, гормональних препаратів та розвитком стійкості патогенної мікрофлори до антибактеріальних засобів [12]. Апіпродукти володіють антибіотичними, протизапальними, анестезуючими, антимікробними, протигрибковими, протипухлинними, антиоксидантними, ангіопротекторними властивостями. Вони впливають на регенерацію тканин, сприяють загоюванню ранових поверхонь [13, 14]. Фізіотерапевтичні методи, як відомо, мають потужну саногенну дію, стимулюють захисні сили організму, спрямовані на зменшення активності запальних процесів, покращення трофіки та сприяють регенерації тканин [15].

Мета роботи – вивчення клінічної ефективності застосування новоствореного лікувально-профілактичного комплексу у тютюнозалежних пацієнтів із запальними захворюваннями тканин пародонту на тлі хронічного гіперацидного гастриту за біохімічними маркерами ротової рідини.

Матеріал і методи досліджень. Було проведено обстеження 68 пацієнтів (чоловіків і жінок) віком від 25 до 44 років, які були розподілені на дві групи. Першу групу (основна група) склали 48 пацієнтів, які хворі на хронічний генералізований пародонтит початкової-I, I стадії на тлі хронічного гіперацидного гастриту та хронічного тютюнопаління. Стаж тютюнопаління в основній групі склав більш ніж 10 років, кількість викурених цигарок від 15 до 25 на добу. Друга група – контрольна складалася із 20 здорових осіб, які не мали у анамнезі патології

порожнини рота, супутніх соматичних захворювань й шкідливих звичок. Усі пацієнти основної групи мали підтвердження діагнозу супутньої патології (ХГГ) у лікаря-гастроентеролога Підтвердження діагнозу хронічного гастриту проводили за допомогою відеофіброгастроскопії (апарат «Olympus» GIF- 160) та біопсії. Постановку діагнозу ХГП здійснювали на підставі зібраних даних анамнезу, клінічного обстеження, рентгенографії, визначення гігієнічних і пародонтальних індексів відповідно до систематики хвороб пародонту Н. Ф. Данилевського (1994) [16].

Також пацієнти основної групи були рандомізовано розподілені на дві підгрупи в залежності від обраного методу лікування:

- 1а підгрупа – застосування базової терапії хронічного генералізованого пародонтиту та процедури ультрафонофорезу з новоствореним ЛПК – гелем «Апісан» на основі апіпродуктів та інших біологічно активних речовин [17]. На уражені ділянки ясен за допомогою шпателя наносили тонким шаром природний гель «Апісан» у кількості 0,05-0,2 г, після чого впливали ультрафонофорезом (апарат ультразвукової терапії «УЗТ-3.01Ф», ООО «Мед ТеКо», м. Митищі, Росія) при частоті коливань 830 кГц, інтенсивністю 0,4 Вт/см2 у імпульсному режимі експозицією 5 хв., один раз на добу, загальним курсом 10 процедур через день. Профілактичний курс застосування лікувально-профілактичного гелю складав 3 рази на рік у вигляді аплікацій по 2 рази на добу (вранці та ввечері) до повного розсмоктування [18].
- 1б підгрупа – застосування базової терапії хронічного генералізованого пародонтиту та процедури ультрафонофорезу з плацебо для оцінки ефективності розробленого ЛПК щодо лікування запально-деструктивних захворювань тканин пародонту на тлі хронічного гіперацидного гастриту та хронічної тютюнозалежності.

Дослідження проведені з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.) та наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р., за добровільною інформованою згодою пацієнта.

Для проведення біохімічних досліджень проводили забір ротової рідини у всіх пацієнтів однаково: натще серце, після полоскання ротової порожнини дистильованою водою за методикою А. П. Левицького [19].

Для оцінки інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів визначали рівень вторинних продуктів ліпопероксидації: малонового діальдегіду (МДА) за методом Стальної, Гарішвілі (1977) за допомогою 2-тіобарбітурової кислоти, принцип методу заснований на утворені забарвленого триметілового комплексу [20]; дієнових кон'югатів (ДК) за методом Стальної (1977) модифікованою методикою з урахуванням молярного коефіцієнта екстинкції [21].

Стан антиоксидантного захисту вивчали за рівнями активності ферментів каталази за методом М. А. Королюк та співавт. (1988), який базується на здатності пероксиду водню утворювати з солями молібдату стійкий забарвлений комплекс [22] та супероксиддисмутази (СОД) за методом В. А. Костюка та співавт. (1990), принцип методу заснований на реакції окиснення кверцетину [23]. За співвідношенням активностей каталази і концентрації МДА розраховували антиоксидантний-прооксидантний індекс (АПІ) [24].

Як маркер мікробного обсіменіння ротової порожнини визначали активність уреази – ферменту, який продукується патогенною мікрофлорою. Принцип методу заснований на здатності уреази розщеплювати сечовину з утворенням аміаку, який кількісно визначається за допомогою реактиву Несслера [25]. Рівень неспецифічного імунітету оцінювали за активністю лізоциму спектрофотометричним методом Горіна (1971) в модифікації Левицького і Жігіної (1974) за швидкістю просвітлення суспензії M. lysodeikticus [26]. За співвідношенням відносних активностей уреази і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за методикою А. П. Левицьким [27].

В якості показника запалення та деструкції тканин ротової порожнини визначали активність ферменту еластази за ступенем гідролізу синтетичного субстрату по методу Visser L., Blout E. R. (1972); Левицкий А. П., Стефанов А. В. (2002) [28].

Статистична обробка даних досліджень проводилася з використанням програмних пакетів Microsoft Excel XP, Statistica 6.0. В таблицях дані представлені у вигляді середніх арифметичних значень (M) і середньої похибки (±m). Розбіжності результатів даних вважали статистично достовірними за значенням $p<0.05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Динаміка маркерів гомеостазу ротової порожнини у хворих, яким було під час лікування застосовано ЛПК, була наступною. Активність каталази у ротовій рідині відновлювалась поступово, а саме, вже на 7 добу вона була нижче за показник до лікування, проте вже на 14 добу досягла рівня показника у контрольній групі. Активність уреази знижувалась з 7 до 21 доби спостереження, вже на 14 та 21 добу досягла рівня показника у контрольній групі. Рівень МДА та ДК знижувався з 7 до 21 доби, проте рівень ДК не досягнув на 21 добу показника у пацієнтів

контрольної групи. Таким чином, можна сказати, що застосування ЛПК до 21 доби спостереження впливало позитивно на стан гомеостазу ротової порожнини, що віддзеркалювалось у зниженні/підвищенні більшості біохімічних показників у тютюнозалежних пацієнтів (**табл. 1**).

Під час аналізу результатів біохімічних досліджень ротової рідини у віддаленому періоді спостереження було встановлено, що активність каталази через 6 місяців була нижче, ніж через 21 добу лікування, проте суттєво вище порівняно з показником до лікування, про цьому не досягала показника у контрольній групі. Щодо активності уреази, вона залишалась на рівні контрольної групи, а вміст МДА та ДК у ротовій рідині на всіх термінах спостереження був суттєво нижчий за показники до лікування, проте також не досягав рівня контрольної групи. Теж саме стосується й АП-індексу, який мав тенденцію до зростання, але не нормалізувався повністю. Активність лізоциму також була вище за показник до лікування через 6, 12 та 18 місяців, але не досягала рівня у контрольній групі (**табл. 2**).

За результатами аналізу динаміки біохімічних маркерів ротової порожнини у пацієнтів 1б підгрупи, яким застосовували ультрафонофорез з плацебо, активність каталази мала тенденцію до зростання, проте навіть на 21 добу її активність в ротовій рідині не досягала рівня клінічно здорових пацієнтів. Активність уреази знизилась до рівня контрольної групи лише через 21 добу, активність лізоциму збільшувалась від 7 до 21 доби, проте на 21 добу не досягала рівня показника у контрольній групі. Рівень МДА та ДК знижувались: МДА – 7 до 21 доби, ДК – лише починаючи з 14 доби, проте на 21 добу ці показники були підвищеними порівняно з контрольною групою. АП-індекс мав з 7 до 21 доби тенденцію до зростання, проте не досягнув рівня значення контрольної групи. Лише активність еластази знизилась вже на 7 добу та в період з 7 до 21 доби її середній показник не відрізнявся від показника у клінічно здорових пацієнтів. Активність СОД як захисного фактору залишалась на рівні показника до лікування до 14 доби, на 21 добу знизилась, але не досягала рівня показника у контрольній групі. Таким чином,

Таблиця 1 – Динаміка біохімічних маркерів ротової рідини пацієнтів 1а підгрупи впродовж лікування (M±m)

Показники	Контрольна група, n=20	1а підгрупа, n=24			
		До лікування	Через 7 діб	Через 14 діб	Через 21 добу
Каталаза, мккат/л	0,173±0,004	0,088±0,001*	0,101±0,001*◊	0,167±0,002◊	0,177±0,002◊
Уреаза, мккат/л	0,056±0,004	0,173±0,002*	0,077±0,001*◊	0,062±0,001◊	0,058±0,001◊
МДА, мкмоль/л	0,125±0,004	0,223±0,002*	0,137±0,003◊	0,131±0,002◊	0,128±0,001◊
АП-індекс	1,423±0,073	0,395±0,004*	0,743±0,014*	1,278±0,023◊	1,396±0,024◊
Лізоцим, Од/мл	0,140±0,001	0,065±0,001*	0,137±0,002◊	0,147±0,003◊	0,143±0,003◊
СОД, ум. од.	0,374±0,011	0,782±0,002*	0,686±0,009*◊	0,408±0,005◊	0,392±0,005◊
Еластаза, мккат/л	0,319±0,026	0,844±0,016*	0,383±0,007◊	0,339±0,006◊	0,322±0,006◊
ДК, мкмоль/л	6,154±0,063	12,848±0,166*	9,237±0,120*◊	8,364±0,108*◊	7,812±0,101*◊
Ступінь дисбіозу	0,993±0,069	6,733±0,200*	1,412±0,038*◊	1,070±0,033◊	1,025±0,029◊

Примітки: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p<0,05$); ◊ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p<0,05$).

Таблиця 2 – Віддалені результати дослідження біохімічних маркерів ротової рідини пацієнтів 1а підгрупи (M±m)

Показники	Контрольна група, n=20	1а підгрупа, n=24			
		До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 18 місяців
Каталаза, мккат/л	0,173±0,004	0,088±0,001*	0,133±0,001*◊	0,139±0,001*◊	0,143±0,002*◊
Уреаза, мккат/л	0,056±0,004	0,173±0,002*	0,065±0,001◊	0,069±0,001◊	0,073±0,002◊
МДА, мкмоль/л	0,125±0,004	0,223±0,002*	0,157±0,002*◊	0,161±0,002*◊	0,168±0,002*◊
АП-індекс	1,423±0,073	0,395±0,004*	0,851±0,015*◊	0,867±0,015*◊	0,855±0,015*◊
Лізоцим, Од/мл	0,140±0,001	0,065±0,001*	0,122±0,022*◊	0,128±0,003◊	0,117±0,002◊
СОД, ум. од.	0,374±0,011	0,782±0,002*	0,554±0,007*◊	0,504±0,008*◊	0,530±0,007*◊
Еластаза, мккат/л	0,319±0,026	0,844±0,016*	0,348±0,006◊	0,360±0,007◊	0,378±0,007◊
ДК, мкмоль/л	6,154±0,063	12,848±0,166*	8,248±0,107*◊	8,078±0,105*◊	7,906±0,103*◊
Ступінь дисбіозу	0,993±0,069	6,733±0,200*	1,344±0,046*◊	1,370±0,046*◊	1,581±0,054*◊

Примітки: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p<0,05$); ◊ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p<0,05$).

динаміка біохімічних маркерів впродовж лікування у даній підгрупі хворих свідчить про покращення стану гомеостазу ротової порожнини, проте це покращення супроводжується недостатньою нормалізацію більшості маркерів ПОЛ та інших захисних факторів СОПР (**табл. 3**).

Так, за даними дослідження віддалених результатів спостереження за пацієнтами 1б підгрупи, біохімічні маркери гомеостазу ротової порожнини через 6, 12 та 18 місяців після застосування терапевтичних заходів не мали повної нормалізації показників ПОЛ, лізоциму, активності уреази, а також еластази до рівня клінічно здорових пацієнтів (**табл. 4**).

Обговорення отриманих результатів. Спираючись на дані нашого дослідження, можна стверджувати, що важкі зміни гомеостазу ротової порожнини пацієнтів основної групи у порівнянні з контрольною групою зумовлені перебігом коморбідної патології (хронічний генералізований пародонтит, хронічний гіперацидний гастрит і тютюнова залежність упродовж 10 років), яка погіршувала перебіг патологічного процесу як у ротовій порожнині, так і у шлунково-кишковому тракті хворих, що віддзеркалювалось у порушенні стану ротової рідини: зміни лабораторних показників захисних функцій СОПР (зниженні лізоциму та підвищення уреази), маркерів ПОЛ (зниження активності каталази, збільшенні малонового діальдегіду, дієнових кон'югантів, супероксидисмутази) і показника запально-деструктивних процесів (збільшення активності еластази).

Дані нашої роботи підтверджують більшість наукових досліджень щодо шкідливого впливу тютюнопаління на перебіг запальних захворювань тканин пародонту [29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37] та супутньої патології ШКТ [38, 39, 40, 41, 42, 43]. Слід зазначити, що попередні дослідження показують негативний вплив тютюнопаління на баланс в прооксидатно-антиоксидатній системі, яка розглядається як одна з найважливіших адаптаційних систем організму. У курців спостерігається інтенсифікація процесів перекисного окиснення ліпідів та зниження активності компонентів антиоксидантної

Таблиця 3 – Динаміка біохімічних маркерів ротової рідини пацієнтів 1б підгрупи впродовж лікування (M±m)

Показники	Контрольна група, n=20	1б підгрупа, n=24			
		До лікування	Через 7 діб	Через 14 діб	Через 21 добу
Каталаза, мккат/л	0,173±0,004	0,091±0,001*	0,106±0,001*◊	0,113±0,001*◊	0,147±0,002*◊
Уреаза, мккат/л	0,056±0,004	0,175±0,002*	0,112±0,001*◊	0,101±0,001*◊	0,067±0,001*◊
МДА, мкмоль/л	0,125±0,004	0,227±0,003*	0,167±0,002*◊	0,154±0,002*◊	0,149±0,002*◊
АП-індекс	1,423±0,073	0,400±0,003*	0,633±0,005*◊	0,737±0,007*◊	0,981±0,009*◊
Лізоцим, Од/мл	0,140±0,001	0,060±0,002*	0,100±0,003*◊	0,120±0,003*◊	0,129±0,002◊
СОД, ум. од.	0,374±0,011	0,798±0,008*	0,793±0,008*	0,647±0,006*◊	0,474±0,005*◊
Еластаза, мккат/л	0,319±0,026	0,809±0,015*	0,371±0,007◊	0,331±0,006◊	0,322±0,006◊
ДК, мкмоль/л	6,154±0,063	13,289±0,185*	12,652±0,176*	10,534±0,144*◊	9,701±0,135*◊
Ступінь дисбіозу	0,993±0,069	7,502±0,242*	2,837±0,093*◊	2,122±0,052*◊	1,305±0,026*◊

Примітки: * – вірогідно порівняно з контрольною групою (p<0,05); ◊ – вірогідно порівняно з показниками до лікування (p<0,05).

Таблиця 4 – Віддалені результати дослідження біохімічних маркерів ротової рідини пацієнтів 1б підгрупи (M±m)

Показники	Контрольна група, n=20	1б підгрупа, n=24			
		До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 18 місяців
Каталаза, мккат/л	0,173±0,004	0,091±0,001*	0,120±0,002*◊	0,124±0,002*◊	0,128±0,002*◊
Уреаза, мккат/л	0,056±0,004	0,175±0,002*	0,081±0,001*◊	0,107±0,002*◊	0,110±0,002*◊
МДА, мкмоль/л	0,125±0,004	0,227±0,003*	0,183±0,002*◊	0,177±0,002*◊	0,170±0,002*◊
АП-індекс	1,423±0,073	0,400±0,003*	0,658±0,006*◊	0,704±0,007*◊	0,757±0,007*◊
Лізоцим, Од/мл	0,140±0,001	0,060±0,002*	0,094±0,002*◊	0,107±0,002*◊	0,104±0,002*◊
СОД, ум. од.	0,374±0,011	0,798±0,008*	0,415±0,004◊	0,396±0,004◊	0,414±0,004◊
Еластаза, мккат/л	0,319±0,026	0,809±0,015*	0,416±0,008◊	0,393±0,007◊	0,411±0,008◊
ДК, мкмоль/л	6,154±0,063	13,289±0,185*	10,207±0,142*◊	9,924±0,138*◊	10,079±0,140*◊
Ступінь дисбіозу	0,993±0,069	7,502±0,242*	2,158±0,043*◊	2,504±0,049*◊	2,645±0,052*◊

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою (p<0,05); ◊ – вірогідно порівняно з показниками до лікування (p<0,05).

системи [34]. Під впливом оксидантів тютюнового диму відбувається вихід ферменту еластази з лейкоцитів з одночасним зниженням активності антипротеаз, що, ймовірно, відображається на стані тканин пародонту [35, 36].

За даними багатьох дослідників кореляція запально-деструктивних процесів у пародонті з патологією ШКТ обумовлена не лише бактеріальною інвазією, а й порушеннями низки регуляторних механізмів: імуно-ендокринного балансу, гемомікроциркуляції й трофіки, нейрогуморальної регуляції, балансу вітамінів, мінерального обміну, метаболізму сполучної тканини, окислювально-відновних реакцій, процесів клітинного оновлення, реакцій вільнорадикального окиснення [38, 41, 42].

Висновки. Динаміка біохімічних маркерів ротової порожнини у тютюнозалежних пацієнтів, які хворі на хронічний генералізований пародонтит початкової-I, I стадії на тлі хронічного гіперацидного гастриту, та яким проводили терапевтичні заходи за допомогою спеціально розробленого ЛПК, вказує на більш високу ефективність даного комплексу порівняно з хворими, яким застосовували ультрафонофорез із плацебо, що віддзеркалювалось у більш швидкій нормалізації біохімічних маркерів ротової рідини та менш суттєвими змінами її гомеостазу у віддаленому періоді спостереження.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку. Отримані результати дослідження динаміки біохімічних маркерів ротової порожнини пацієнтів з хронічним генералізованним пародонтитом на тлі коморбідності факторів ризику – соматичної патології ШКТ і тютюнопаління дають можливість впровадження у стоматологічну практику спеціально розробленого ЛПК як ефективного методу лікування та профілактики захворювань пародонту за даних умов, спрямованих на покращення гомеостазу, антиоксидантного захисту й місцевого імунітету тканин ротової порожнини.

References

1. Babenya AA. Gigiena polosti rta u bolnykh s obostrivshimsya techeniem generalizovannogo parodontita. *Visnyk stomatolohiyi*. 2012; 3: 116. [Russian]
2. Podhaetskaya OE. Etiolohiya i patohenez khronicheskoho heneralizovannoho parodontita. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*. 2007; 1: 127. [Russian]
3. Goncharuk LV, Kosenko KN, Goncharuk SF. Vzaimosvyaz vospalitelnykh zabolevaniy parodonta i somaticheskoy patolohii *Sovremennaya stomatolohiya*. 2011; 1: 37–40. [Russian]
4. Godovana OI. Aspekty etiolohiyi ta patohenezu zapalnykh i dystrofichnozapalnykh zakhvoryuvan parodontu. *Novyny stomatolohiyi*. 2010; 3: 69–73. [Ukranian]
5. Erdemir EO, Duran I, Haliloglu S. Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF-α in patients with chronic periodontitis. *J Clin Perio* 2004; 31: 99-104.
6. *Kontrol nad tyutyunom v Ukrayini. Drugyi Natsionalnyi zvit.* K: MOZ Ukrayiny, DU “Ukrayinskyi instytut strategichnykh doslidzhen MOZ Ukrayiny”; 2014. 128 s. [Ukranian]
7. Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Hasan AS, Scott DA. Mechanism of action of environmental factors-tobacco smoking. *J Clin Periodontol*. 2005; 32: 180–95.
8. Ilchyshyn MP, Furdychko AI, Barylyak AYa. Poshyrenist zakhvoryuvan parodontu sered tyutyunozalezhnykh osib. *Novyny stomatologiyi*. 2018; 4 (97): 86–8. [Ukranian]
9. Manashchuk NV, Chorniy NV, Shmanko VV. Vzayemozv’yazok patologiyi parodonta ta patologiyi shlunkovo kyshkovogo traktu. *Klinichna stomatologiya*. 2011; 1-2: 23-7. [Ukranian]
10. Golub AA, Chemikosova TS, Gulyaeva OA. Vliyanie kureniya i nalichiya somaticheskoy patologii na sostoyanie slizistoy obolochki polosti rta. *Parodontologiya.* 2011; 16(3): 66– 9. [Russian]
11. Matviychuk KhB. Parodontalnyi status u khvorykh na vyrazkovu khvorobu shlunka i dvanadtsyatypaloyi kyshky. *Aktualni pytannya stomatologiyi sogodennya*. 2010; 1: 11-2. [Ukranian]
12. Dvulit IP. Aktualnist zastosuvannia fitopreparativ yak likuvalno-profilaktychnykh zasobiv u parodontolohichnykh khvorykh. *Klinichna stomatolohiia.* 2016; 2: 8-13. [Ukranian]
13. Harnyk KV. Vplyv fitozasobiv na vilno radykalne okyslennia lipidiv ta systemu antyoksydantnoho zakhystu orhanizmu pry khronichnykh steatohepatytakh. *Liky Ukrainy*. 2003; 3: 16–20. [Ukranian]
14. Borysenko AV, Kuvaiev OS, Liesnukhina HL. Vyznachennia antybakterialnoi dii komponentiv medykamentoznoi kompozytsii z arhininom dlia likuvannia khvorykh iz zakhvoriuvanniamy parodonta. *Visnyk problem biolohii i medytsyny.* 2016; T.2, 3(130): 306–11. [Ukranian]
15. Haybullina RR, Gilmutdinova LT, Gerasimova LP. Primenenie fonoforeza s propolisom na etapah reabilitatsii patsientov s hronicheskim generalizovannyim parodontitom. *Sovremennyie naukoemkie tehnologii*. 2012; 9: 72-5. [Russian]
16. Danilevskiy NF, Borisenko AV. *Zabolevaniya parodonta*. Kyiv: Zdorov’ya, 2000. 462 s. [Russian]
17. *Patent 119715 Ukraine*, MPK (2017.01) A61K36/00. Hel «Apisan» dlia mistsevoho likuvannia ta profilaktyky travmatychnykh urazhen slyzovoi obolonky porozhnyny rota / Kravchenko LS (UA); zayavnik i vlasnik patentu Odeskyi natsionalnyi medychnyi universytet (UA). № u201702228; opubl 10.03.2017; Biul № 19. [Ukrainian]

18. *Patent 121919 Ukraine*, MPK (2017.01) A61K35/644 Sposib likuvannia zapalnykh zakhvoriuvan tkanyn parodontu ta slyzovoi obolonky porozhnyny rota z elementamy hiperkeratozu v kurtsiv tiutiunu / Kravchenko LS, Romanova YuH, Zolotukhina OL. (UA); zayavnik i vlasnik patentu Odeskyi natsionalnyi medychnyi universytet (UA). № u201705009; opubl 23.05.2017. Biul № 24. [Ukrainian]
19. Kosenko KN, Romanova YuG, Dvulit IP, i dr. *Lechebno-profilakticheskie zubnye eliksiry*. Ucheb posobie. Pod red AP Levitskogo. Odessa: KP OGT; 2010. 246 s. [Russian]
20. Stalnaya ID, Garshvili GG. Metod opredeleniya malonovogo dialdegida s pomoshchyu tiobarbiturovoy kisloty. *Sovremennye metody v biokhimii*. Pod red VI Orekhovicha. M: Meditsina; 1977. s. 57-9. [Russian]
21. Stalnaya ID. Metod opredeleniya dienovoy konyugatsii nenasyshchennykh zhirnykh kislot. *Sovremennye metody v biokhimii*. Pod red VI Orekhovicha. M: Meditsina; 1977. s. 64-5. [Russian]
22. Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy. *Lab delo*. 1988; 1: 16-8. [Russian]
23. Kostyuk VA, Popovich AI. Prostoy i chuvstvitelnyi metod opredeleniya aktivnosti superoksiddismutazy, osnovannyi na reaktsii okisleniya kvertsetina. *Vopr med khimii*. 1990; 2: 88-91. [Russian]
24. Levitskiy AP, Denga OV, Makarenko OA, i dr. *Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti*. Metod rekomendatsii. Odessa; 2010. 16 s. [Russian]
25. Levitskiy AP, Makarenko OA, Selivanskaya IA, i dr. *Fermentativnyi metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skrininga pro- i prebiotikov*. Metod rekomendatsii. K: GFTs; 2007. 26 s. [Russian]
26. Levitskiy AP. *Lizotsim vmesto antibiotikov*. Odessa: KP OGT; 2005. 74 s. [Russian]
27. *Patent 43140 Ukrayine*, MPK (2009) G01N 33/48. Sposib otsinky stupenya dysbiozu (dysbakteriozu) organiv i tkanyn / Levytskyi AP, Denga OV, Selivanska IO. (UA); zayavnik i vlasnik patentu Odeskyi natsionalnyi medychnyi universytet (UA); opubl 10.08.2009. Byul. № 15. [Ukranian]
28. Levitskiy AP, Stefanov AV. *Metody opredeleniya aktivnosti elastazy i ee ingibitorov*. Metod rekomendatsii. K: GFTs; 2002. 15 s. [Russian]
29. Golub` AA, Chemikosova TS, Gulyaeva OA. Vliyanie kureniya i nalichiya somaticheskoj patologii na sostoyanie slizistoj obolochki polosti rta. *Parodontologiya.* 2011; 16(3): 66-9. [Russian]
30. Winn DM. Tobacco use and oral disease. *J Dent Educ*. 2001; 65(4): 306-12.
31. Grudyanov AI, Kemulariya IV. Vliyanie kureniya na mikroczirkulyacziyu v tkanyakh parodonta. *Parodontologiya*. 2010; 15(4): 12–5. [Russian]
32. Johnson GK. Impact of tobacco use on periodontal status. *J Dent Educ*. 2001; 65(4): 313-21.
33. Machuca G, Rosales I, Lacalle JR. Effect of cigarette smoking on periodontal status of healthy young adults. *J Periodont*. 2000; 71(1): 73-8.
34. Gard N, Singh R, Dixit J. Levels of lipid peroxides and antioxidants in smokers and nonsmokers. *J Periodont Research*. 2006; 41(5): 405-10.
35. Mironova TE. Vliyanie kureniya na antioksidantnuyu sistemu organizma. *Profilaktika zabolevanij i ukrepleniya zdorov`ya*. 2000; 2(4): 14-7. [Russian]
36. Söder B, Jin J, Wickholm S. Granulocyte elastase, matrix metalloproteinase-8 and prostaglandin E2 in gingival crevicular fluid in matched clinical sites in smokers and non-smokers with persistent periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2002; 29(5): 384-91.
37. Ryder MI. The influence of smoking on host responses in periodontal infections. *Periodontology 2000*. 2007; 43: 267-77.
38. Lepilin AV, Osadchuk MA, Ostrovskaya LYu. Vliyanie kompleksnoj e`radikaczii Helicobacter pylori na stomatologicheskij status bol`ny`kh yazvennoj bolezn`yu dvenadczatiperstnoj kishki. *Rossijskij stomatologicheskij zhurnal*. 2006; 2: 27-9. [Russian]
39. Czepov LM, Nikolaev AI, Mikheeva EA. Faktory` agressii i faktory` zashhity` v patologii parodonta vospalitel`nogo kharaktera. *Parodontologiya.* 2004; 1(30): 3-7. [Russian]
40. Gorbacheva IA, Kirsanov AI, Orekhova LYu. Edinstvo sistemny`kh patogeneticheskikh mekhanizmov pri zabolevaniyakh vnutrennikh organov, assocziirovanny`kh s generalizovanny`m parodontitom. *Stomatologiya.* 2004; 3: 6-11. [Russian]
41. Kazakova RV, Melnyk VS. Vzaiemozviazok zapalnykh zakhvoriuvan parodonta i patolohii orhaniv travlennia u ditei i pidlitkiv. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu*. 2013; 2: 150-4. [Ukranian]
42. Chaikovska IV. Mekhanizmy rozvytku patolohichnykh zmin u tkanynakh parodonta u patsiientiv pry zakhvoriuvanniakh shlunkovo-kyshkovoho traktu. *Pytannia eksperymentalnoi ta klinichnoi medytsyny*. 2012; 16(4): 175-80. [Ukranian]
43. Yarova SP, Alekseeva VS. Osobennosti rasprostraneniya i techeniya vospalitel`no-distroficheskikh proczessov v parodonte na fone zabolevanij zheludochno-kishechnogo trakta. *Ukrayins`kij stomatologichnij almanakh*. 2014; 2: 105-7. [Russian]

УДК 616.316-06:616.314.17/.33-002]-056.83-074/-078

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ТАБАКОЗАВИСИМЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГИПЕРАЦИДНОГО ГАСТРИТА В ТЕЧЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА

Золотухина Е. Л., Романова Ю. Г.

Резюме. В настоящее время вопрос воспалительных заболеваний тканей пародонта выступает как наиболее актуальный. Среди них наибольшим вниманием пользуется хронический генерализованный пародонтит, который связан с вредными привычками и сопутствующими заболеваниями. В последние годы внимание исследователей приковано к разработке новых методов и средств лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта на основе натуральных растительных компонентов и апипродуктов.

Цель работы – изучение клинической эффективности применения разработанного лечебно-профилактического комплекса у табакозависимых пациентов с воспалительными заболеваниями тканей пародонта на фоне хронического гиперацидного гастрита по биохимическим маркерам ротовой жидкости.

Было обследовано 68 пациентов (мужчин и женщин) в возрасте от 25 до 44 лет, которые были разделены на 2 группы. Первую группу (основная группа) составили 48 пациентов, больных хроническим генерализованным пародонтитом начальной-I, I стадии на фоне хронического гиперацидного гастрита и хронического курения. Стаж курения в основной группе составил более 10 лет, количество выкуренных сигарет от 15 до 25 в сутки. Пациенты основной группы были рандомизировано разделены на две подгруппы в зависимости от выбранного метода лечения: 1а подгруппа – применение базовой терапии ХГП и процедуры ультрафонофореза с разработанным ЛПК - гелем «Аписан», 1б подгруппа – применение базовой терапии ХГП и процедуры ультрафонофореза с плацебо. Вторая группа (контрольная) состояла из 20 соматически здоровых лиц. Для оценки процессов перекисного окисления липидов определяли уровень малонового диальдегида и диеновых конъюгатов. Состояние антиоксидантной защиты изучали по уровням активности ферментов каталазы и супероксиддисмутазы. По соотношению активностей каталазы и концентрации малонового диальдегида рассчитывали антиоксидантный-прооксидантный индекс. Как маркер микробной обсемененности полости рта определяли активность фермента уреазы. Уровень неспецифического иммунитета оценивали по активности лизоцима. По соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень дисбиоза. В качестве показателя воспаления и деструкции тканей ротовой полости определяли активность фермента эластазы.

В результате проведенного исследования установлено, что динамика изменений биохимических маркеров ротовой полости у табакозависимых пациентов, больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне хронического гиперацидного гастрита, имела лучшие результаты в течение лечения и в отдаленные сроки при условии применения разработанного лечебно-профилактического комплекса.

Опираясь на данные нашего исследования, можно утверждать, что динамика биохимических маркеров ротовой полости у табакозависимых пациентов, больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне хронического гиперацидного гастрита, и которым проводили терапевтические мероприятия с помощью специально разработанного ЛПК, указывает на более высокую эффективность данного комплекса по сравнению с больными, которым применяли ультрафонофорез с плацебо, что отражалось в более быстрой нормализации биохимических маркеров ротовой жидкости и менее существенными изменениями ее гомеостаза в отдаленном периоде наблюдения.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, хронический гиперацидный гастрит, курение.

UDC 616.316-06:616.314.17/.33-002]-056.83-074/-078

Dynamics of Biochemical Oral Fluid Markers of Tobacco-Dependent Patients with Inflammatory Diseases of Periodontal Tissues on the Background of Chronic Hyperacid Gastritis during Application of a New Treatment-and-Prophylactic Complex

Zolotukhina O., Romanova Iu.

Abstract. Currently, the issue of inflammatory periodontal diseases appears to be the most acute. Among them, chronic generalized periodontitis, which is associated with bad habits and concomitant diseases, enjoys the greatest attention. In recent years, researchers' attention has been focused on the development of new methods of treatment of periodontal inflammatory diseases based on natural plant components and apiproducts.

The purpose of the study was to research the clinical efficiency of the application of the new treatment-and-prophylactic complex in tobacco-dependent patients with periodontal inflammatory diseases on the background of chronic hyperacid gastritis with oral fluid biochemical markers.

Material and methods. We examined 68 patients (men and women) aged from 25 to 44 years, who were divided into 2 groups. The first group (main group) consisted of 48 smoking patients with chronic generalized periodontitis of the initial-I, I stage in the course of chronic hyperacid gastritis. Smoking experience in the main group was more than 10 years, the number of smoked cigarettes was from 15 to 25 per day. Patients of the main group were randomly divided into two subgroups depending on the treatment method: 1a subgroup used basic CGP therapy and an ultraphonophoresis procedure with the new gel "Apisan", 1b subgroup used basic CGP therapy and an ultraphonophoresis procedure with placebo. The second group (control group) consisted of 20 healthy individuals. To evaluate lipid peroxidation processes, the levels of malondialdehyde and diene conjugates were determined. The state of antioxidant protection was studied by catalase and superoxide dismutase activity levels. The antioxidant-prooxidant index was calculated by catalase activity and the malondialdehyde concentration. The activity of the urease enzyme was determined as a marker of the oral cavity microbial contamination. The level of nonspecific immunity was assessed by lysozyme activity. The degree of dysbiosis was calculated by urease and lysozyme activity. The activity of the elastase enzyme was determined as an indicator of inflammation and destruction of the periodontal tissues.

Results and discussion. As a result of the study, we found out that the dynamics of changes in the oral fluid biochemical markers in tobacco-dependent patients with chronic generalized periodontitis and chronic hyperacid gastritis had better results during treatment and in the long term, provided that they used the developed therapeutic and prophylactic complex.

Conclusion. Based on the data of our study, it can be argued that the dynamics of oral fluid biochemical markers in tobacco-dependent patients with chronic generalized periodontitis in the course of chronic hyperacid gastritis, and who was treated by a specially developed treatment complex, indicates a higher efficiency of this complex compared to patients who were treated by placebo, which was reflected in the faster normalization of oral fluid biochemical markers and less significant changes in its homeostasis in the long term.

Keywords: chronic generalized periodontitis, chronic hyperacid gastritis, smoking.

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.

Стаття надійшла 12.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.328
УДК 616.314.18-007:617.013

Шевчук М. М., Шкребнюк Р. Ю., Дирик В. Т.

ВИЗНАЧЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ МЕТАБОЛІТІВ АЗОТУ В ПЛАЗМІ КРОВІ ТА РОТОВІЙ РІДИНІ У ПАЦІЄНТІВ З ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТКАНИН ПАРОДОНТУ НА ТЛІ ЗАГАЛЬНОСОМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Львівський національний медичний університет імені Д. Галицького, Україна

identist83@gmail.com

Мета роботи – дослідити концентрацію метаболітів азоту в плазмі крові та ротовій рідині у пацієнтів з захворюваннями тканин пародонту на тлі загальносоматичних захворювань.

Дослідження ендотеліальної функції провели у 36 осіб з серцево- судинними, у 35 хворих з неврологічними, у 36 досліджуваних з гастроентерологічними та у 37 людей з ревматологічними захворюваннями. Отримані дані порівнювали з даними у біологічних рідинах в 30-ти соматично і стоматологічно здорових осіб (контрольна група). Забір крові у хворих виконувався вранці, натще, після 12-годинної переважно, з ліктьової вени, голкою, самоплином у пластикові пробірки. Ротову рідину для лабораторних досліджень збирали ранком натще, шляхом спльовування у мірні пробірки, без стимуляції. Дослідження рівня кінцевих метаболітів азоту проводили за методикою, котра ґрунтується на відновленні нітратів до нітритів з їх визначенням за реакцією з допомогою реактиву Гріса. Розрахунок кількості нітритів здійснювався за калібрувальним графіком, побудованим за нітритом азоту. Статистичне обчислення результатів клінічних і лабораторних досліджень здійснювали за загальноприйнятими методами.

Оцінка відносних факторів ризику виникнення захворювань тканин пародонту за маркерами ендотеліальної функції у хворих з різними загальносоматичними захворюваннями показала, що у осіб з серцево-судинними хворобами спостерігався підвищений ризик виникнення захворювань тканин пародонта за 2-ома факторами: зменшення сумарного вмісту метаболітів азоту у крові і ротовій рідині (RR=1,01; RR=1,04, відповідно). У досліджуваних з неврологічними захворюваннями простежували тільки один фактор відносного ризику – концентрація NO_3 у ротовій рідині (RR=1,02). Водночас, у хворих з гастроентерологічною та ревматологічною патологіями відносних факторів ризику за даними маркерів ендотеліальної функції не спостерігали. Сумарне значення концентрації метаболітів азоту у крові достовірно зменшувалось у хворих з дистрофічно-запальними захворюваннями тканин пародонта при серцево-судинних – до 12,11±0,86 мкмоль/л, $p<0,01$, гастроентерологічних – до 14,73±0,91 мкмоль/л, $p<0,05$, ревматологічних хворобах – до 11,71±0,82 мкмоль/л, $p<0,01$, $p_2<0,01$ проти 23,0±3,00 мкмоль/л у осіб контрольної групи. Сума концентрацій $NO_2 + NO_3$ у ротовій рідині досліджуваних була суттєво нижче стосовно даних у осіб контрольної групи, $p<0,01$, але відрізнялась максимальним зниженням у хворих з ревматологічною патологією – до 14,33±0,72 мкмоль/л та у пацієнтів з серцево – судинними захворюваннями – до 15,11±1,37 мкмоль/л проти 35,50±3,81 мкмоль/л – у осіб контрольної групи. Водночас, сума метаболітів азоту у хворих з дистрофічно-запальними захворюваннями тканин пародонта була нижче порівняно з даними у контролі: у крові – у 1,6 рази і у ротовій рідині – у 2,17 рази, $p<0,01$.

Таким чином, у хворих з захворюваннями тканин пародонта з різними соматичними захворюваннями відмічається достовірне зниження ендотеліальної функції, котра характеризувалась зниженням вмісту метаболітів NO (NO_2, NO_3, $NO_2 + NO_3$), що взаємообтяжувала перебіг загальносоматичних і стоматологічних захворювань у даного контингенту хворих. При цьому, у хворих з дистрофічно-запальними та дистрофічними захворюваннями тканин пародонта дисбаланс значень маркерів ендотеліальної функції був більш значним, ніж у хворих з запальними ураженнями тканин пародонта.

Ключові слова: захворювання тканин пародонта, плазма крові, ротова рідина, ендотеліальна функція.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота являє собою фрагмент науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького

«Захворювання пародонта, їх зв'язок з патологією внутрішніх органів та станом довкілля», № держ. реєстрації 0110U002155.

Вступ. Сучасна медицина накопичила безліч клінічних свідчень патогенетичних взаємозв'язків між захворюваннями внутрішніх органів і ураженнями тканин пародонту [1, 2]. Давно були помічені асоціації запального процесу в пародонті з такими загальними захворюваннями як цукровий діабет, нецукровий діабет, гіпо- та гіперфункція щитовидної залози, гіперпаратиреоз різного генезу, хвороба Іценко-Кушинга, серцево-судинні захворювання, нейровегетативні розлади, ураження органів травлення, в тому числі гепатобіліарної системи, ниркова недостатність різного генезу, захворювання системи крові і гемостазу, системні захворювання сполучної тканини [3, 4].

Судинний ендотелій забезпечує рівновагу протилежних процесів, що перебігають у судинній стінці: звуження і розширення судин, регуляція згортання і протизгортання крові, про- і протизапальних процесів [5]. Основною молекулою, що виробляється ендотелієм, є монооксид азоту (NO) – нестійка, добре розчинна у воді сполука, яка утворюється з L-аргініну під впливом ендотеліального ферменту NO-синтази. Пусковими механізмами вироблення NO можуть бути: механічне напруження стінок судин, зміна швидкості кровотоку, стимуляція катехоламінами та іншими вазоактивними речовинами [6]. Вважається, що порушення синтезу фізіологічних концентрацій NO відіграє важливу роль в механізмах ініціації і прогресування ендотеліальної дисфункції, яка супроводжує низку загальносоматичних захворювань, а також об'єктивізується при патологічних процесах у пародонті [7, 8].

Мета роботи – дослідити концентрацію метаболітів азоту в плазмі крові та ротовій рідині у пацієнтів з захворюваннями тканин пародонту на тлі загальносоматичних захворювань.

Матеріал та методи дослідження. З метою дослідження ендотеліальної функції у виникненні захворювань тканин пародонта у 36 осіб з серцево-судинними (25,0 %), у 35 хворих з неврологічними (24,3 %), у 36 досліджуваних з гастроентерологічними (25,0 %) та у 37 людей з ревматологічними захворюваннями (25,7 %) визначали концентрацію метаболітів азоту у плазмі крові і ротовій рідині. Отримані дані порівнювали зі значеннями вищезгаданими параметрами у біологічних рідинах в 30-ти соматично і стоматологічно здорових осіб (контрольна група). Забір крові у хворих виконувався вранці, натще, після 12-годинної переважно, з ліктьової вени, голкою, самоплином у пластикові пробірки. Центрифугування починали за наявності згустку у пробірці, у часовий проміжок між 30 хв. й 1 год після взяття зразка, при 4.000 обертах за хвилину, впродовж 15 хв. Отриману сироватку негайно заморожували при температурі (-22° С). Ротову рідину для лабораторних досліджень збирали ранком натще, шляхом спльовування у мірні пробірки, без стимуляції [6].

Дослідження рівня кінцевих метаболітів азоту проводили за методикою, котра ґрунтується на відновленні нітратів до нітритів з їх визначенням за реакцією з допомогою реактиву Гріса [9, 10]. Розрахунок кількості нітритів здійснювався за калібрувальним графіком, побудованим за нітритом азоту.

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. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Для оцінки ступеня вірогідності отриманих результатів дослідження використовували варіаційно-статистичний метод аналізу за допомогою Microsoft Excel. Статистичне обчислення результатів клінічних і лабораторних досліджень здійснювали за загальноприйнятими методами. Розрахунок відносного ризику (relative risk, RR) проводили за формулою: RR = a / b; де, a – величини параметрів у основній групі, b – величини параметрів у контрольній групі [11].

Результати дослідження. У результаті проведених досліджень встановлено (**рис. 1**), що у крові

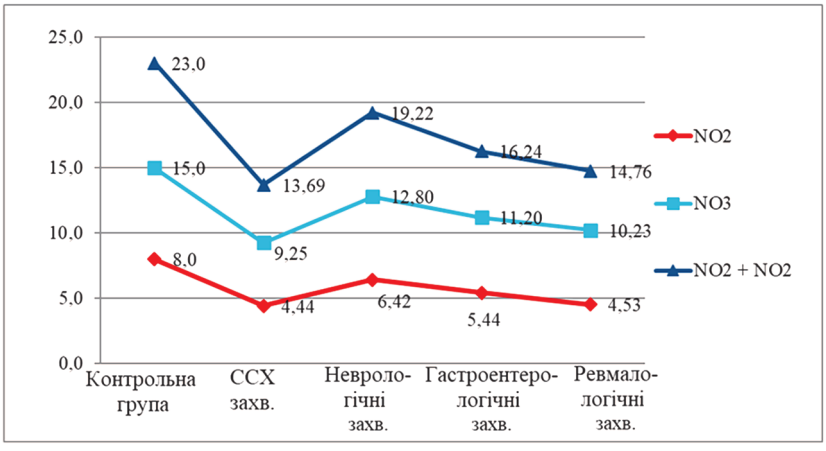

Рис. 1. Значення показників ендотеліальної дисфункції у крові у хворих ЛОКЛ з захворюваннями тканин пародонта

хворих з ЗТП концентрація NO_2 знижувалась і була менше стосовно даних у здорових людей: при серцево-судинних захворюваннях (ССЗ) – на 44,5 %, p<0,01, у осіб з неврологічними захворюваннями – на 19,75 %, p<0,05, у хворих з гастроентерологічною патологією – на 32,0 %, p<0,05 та у досліджуваних ревматологічного профілю – на 43,37 %, p<0,01. При цьому, отримані дані у хворих з різними соматичними захворюваннями за даним параметром не відрізнялись статистичною значущістю між собою, p_1, p_2, p_3>0,05.

Було встановлено, що рівень NO_3 у крові досліджуваних з захворюваннями тканин пародонта знижувався стосовно даних у здорових осіб та був менше: у хворих з серцево-судинними хворобами – на 38,33 %, p<0,01, у досліджуваних неврологічними ураженнями – на 14,67 %, p<0,05, у осіб з гастроентерологічною патологією – на 25,33 %, p<0,05 та у людей з ревматологічними захворюваннями – на 31,80 %, p<0,01. Водночас, отримані дані у хворих з різними загальносоматичними захворюваннями не відрізнялись статистичною значущістю між собою, p_1, p_2, p_3>0,05.

У результаті проведених досліджень (**рис. 2**) було встановлено, що у хворих з ураженнями тканин пародонта спостерігається зменшення рівня NO_2 у ротовій рідині порівняно зі здоровими особами: у хворих з захворюваннями ССЗ – на 45,85 %, p<0,01, у осіб з неврологічною патологією – на 38,47 %, p<0,05, у досліджуваних з гастроентерологічними ураженнями – на 34,08 %, p<0,05 та у осіб з ревматологічними захворюваннями – на 44,62 %, p<0,01. При цьому, отримані дані у хворих різних відділень ЛОКЛ з ЗТП не відрізнялись статистичною значущістю між собою, p_1, p_2, p_3>0,05.

У хворих з захворюваннями тканин пародонта досліджували зниження місту NO_3 у ротовій рідині стосовно значень у осіб контрольної групи: у осіб з серцево-судинними – на 48,4 %, p<0,01, у досліджуваних неврологічними хворобами – на 32,53 %, p<0,05; у хворих з гастроентерологічними захворюваннями – на 44,44 %, p<0,01 та у осіб з ревматологічною патологією – на 47,24 %, p<0,01. При цьому, статистично значущих відмінностей між даними вмісту NO_3 у ротовій рідині хворих з різними загальносоматичними захворюваннями не з'ясовано, p_1, p_2, p_3>0,05.

У досліджуваних з ЗТП знижувалась сумарна концентрація стабільних метаболітів азоту (NO_2 + NO_3) у крові стосовно даних у контролі: у хворих з ураженнями серцево-судинної системи – на 40,48 %, p<0,01, у осіб з неврологічними – на 16,43 %, p<0,05, у досліджуваних з гастроентерологічними – на 29,40 %, p<0,05 та у хворих з ревматологічними захворюваннями – на 35,83 %, p<0,01. Слід зауважити, що отримані дані у осіб різних відділень ЛОКЛ з ЗТП не відрізнялись статистичною значущістю між собою, p_1, p_2, p_3>0,05.

Було визначено, що у хворих з захворюваннями тканин пародонта достовірно зменшувалась концентрація суми стабільних метаболітів у ротовій рідині стосовно даних у здорових людей: у хворих з серцево-судинними – на 47,76 %, p<0,01, та у осіб з неврологічними захворюваннями – на 34,70 %,у досліджуваних гастроентерології – на 40,65 % та у осіб з ревматологічними захворюваннями – на 46,28 %, p<0,01. При цьому, отримані дані у хворих різних відділень ЛОКЛ з ЗТП не відрізнялись статистичною значущістю між собою, p_1, p_2, p_3>0,05.

Деталізація отриманих досліджень показала, що у хворих з запальними захворюваннями тканин пародонта (ЗЗТП) різних відділень ЛОКЛ (**табл. 1**) вміст NO_2 у крові знижувався стосовно даних у контролі: від 5,70±1,13 мкмоль/л у осіб з серцево-судинними до 7,22±1,26 мкмоль/л у досліджуваних з неврологічними захворюваннями, p, p_1>0,05. Водночас, у хворих з ЗЗТП концентрація NO_2 була, у середньому, нижче даних у контролі: у крові та у ротовій рідині – у 1,3 рази, p>0,05.

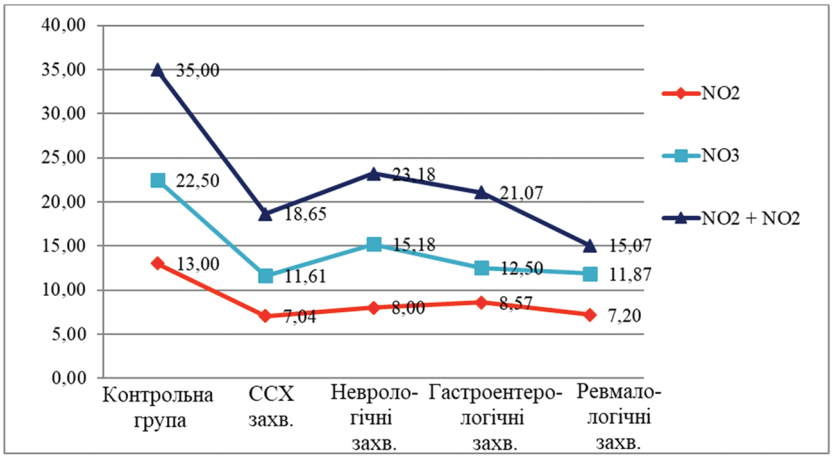

Рис. 2. Значення показників ендотеліальної дисфункції у ротовій рідині хворих з захворюваннями тканин пародонта

У результаті проведених досліджень визначали зменшення концентрації NO_3 у крові досліджуваних з ЗЗТП з різними соматичними захворюваннями стосовно даних у контролі, p>0,05. При цьому, максимальне зменшення значень даного параметру спостерігали у осіб з серцево – судинними (11,25±2,26 мкмоль/л, p>0,05) та ревматологічними хворобами (12,58±2,18 мкмоль/л,

Таблиця 1 – Значення показників ендотеліальної функції у хворих ЛОКЛ з запальними захворюваннями тканин пародонта

Показники	Серцево-судинні захворювання		Неврологічні захворювання		Гастроентерологічні захворювання		Ревматологічні захворювання		Контрольна група	
	Кров	Ротова рідина	Кров	Ротова рідина	Кров	Ротова рідина	Кров	Ротова рідина	Кров	Ротова рідина
NO_2, мкмоль/л	5,70± ±1,13	9,34± ±1,56	7,22± ±1,26	11,28± ±1,72	6,32± ±1,19	10,45± ±1,80	6,00± ±1,17	10,0± ±1,82	8,0± ±1,52	13,0± ±2,18
NO_3, мкмоль/л	11,25± ±2,26	15,50± ±3,06	14,5± ±2,13	19,42± ±3,21	13,48± ±2,06	17,86± ±3,14	12,5± ±2,18	16,6± ±3,0	15,± ±3,14	22,50± ±3,25
NO_2+ NO_3, мкмоль/л	16,95± ±1,70	24,84± ±2,31	21,8± ±1,70	30,70± ±2,47	19,80± ±1,63	28,31± ±2,47	18,58± ±1,68	26,6± ±2,41	23,0± ±3,00	35,50± ±3,81

p, p_1>0,05) при найменшому зниженні цього показника у хворих неврології (14,58±2,13 мкмоль/л, p, p_1>0,05) та гастроентерології (13,48±2,06 мкмоль/л, p, p_1, p_2>0,05).

У хворих з ЗЗТП рівень NO_3 у ротовій рідині максимально зменшувався у хворих з серцево-судинними та ревматологічними захворюваннями та становив 15,50±3,06 мкмоль/л, p>0,05 та 16,60± ±3,0 мкмоль/л, p, p_1>0,05, відповідно. У середньому, у хворих з ЗЗТП концентрація NO_3 була нижче стосовно даних у контролі: у крові – у 1,0 рази та у ротовій рідині – у 1,3 рази, p>0,05.

Концентрація суми стабільних метаболітів азоту (NO_2 + NO_3) у крові досліджуваних з ЗЗТП характеризувалась максимальним зниженням у осіб з серцево-судинною (16,95±1,70 мкмоль/л, p>0,05) та ревматологічною патологією (18,58±1,68 мкмоль/л, p, p_1>0,05) проти 23,00±3,00 мкмоль/л у осіб контрольної групи. Найменше зменшення у крові NO_2 + NO_3 досліджували у осіб з неврологічними захворюваннями – 21,80±1,70 мкмоль/л, p, p_1>0,05.

Сумарна концентрація метаболітів азоту у ротовій рідині була максимальною у осіб з ЗЗТП неврологічного відділення – 30,70±2,47 мкмоль/л, p, p_1>0,05 при мінімальних значеннях цього параметру у досліджуваних з серцево-судинними хворобами – 24,84±2,31 мкмоль/л, p>0,05. У середньому, у хворих з ЗЗТП вміст NO_2 + NO_3 був нижче стосовно даних у контролі: у крові – у 1,2 рази та у ротовій рідині – у 1,3 рази, p>0,05.

У осіб різних відділень ЛОКЛ з дистрофічно-запальними захворюваннями тканин пародонта (ДЗЗТП) (**табл. 2**) концентрація NO_2 у крові достовірно знижувалась у хворих з серцево – судинними (3,68±0,87 мкмоль/л, p<0,05) та ревматологічними захворюваннями (4,00±0,95 мкмоль/л, p<0,05) проти 8,0±1,52 мкмоль/л у контролі. Дещо нижчим було зменшення рівня NO_2 у крові хворих, що перебували на лікуванні у неврологічному і гастроентерологічному відділенні – 5,94±1,18 мкмоль/л, p, p_1>0,05 та 4,86±1,07 мкмоль/л, p, p_1, p_2>0,05.

Вміст NO_2 у ротовій рідині досліджуваних з ДЗЗТП достовірно знижувався: у хворих з серцево-судинною та ревматологічною патологією (6,54± ±0,96 мкмоль/л, p<0,05 та 6,28±1,07 мкмоль/л, p<0,05, p_1>0,05). При цьому, у осіб з неврологічними хворобами концентрація NO_2 була менше, ніж у осіб з серцево-судинними ураженнями, p_1<0,05, а у хворих з гастроентерологічними захворюваннями відрізнялась статистичною значущістю від даних була достовірно нижче, ніж у осіб ревматологічного відділення, p_3<0,05.

Таблиця 2 – Значення показників ендотеліальної функції у хворих ЛОКЛ з дистрофічно-запальними захворюваннями тканин пародонта

Показники	Серцево-судинні захворювання		Неврологічні захворювання		Гастроентерологічні захворювання		Ревматологічні захворювання		Контрольна група	
	Кров	Ротова рідина	Кров	Ротова рідина	Кров	Ротова рідина	Кров	Ротова рідина	Кров	Ротова рідина
NO_2, мкмоль/л	3,68± ±0,87°	6,54± ±0,96°	5,94± ±1,18	9,52± ±0,99*	4,86± ±1,07	8,27± ±1,13	4,00± ±0,95°	6,28± ±1,07°,▪	8,0± ±1,52	13,0± ±2,18
NO_3, мкмоль/л	8,34± ±1,86	9,42± ±2,12	12,58± ±1,54	13,78± ±2,26	10,54± ±1,97	10,31± ±2,06	9,12± ±1,86	10,0± ±2,12	15,0± ±3,14	22,50± ±3,25
NO_2+ NO_3, мкмоль/л	12,02± ±1,80	15,96± ±1,54	18,52± ±1,36*	23,30± ±1,63°,**	15,40± ±1,52°	18,58± ±1,60°°,▪	13,12± ±1,41°,▪	16,28± ±1,56°°,▪▪	23,0± ±3,00	35,50± ±3,81

Примітки: °p<0,05; °°p<0,01 – достовірна різниця значень стосовно даних контрольної групи; *p_1<0,05; **p_1<0,01 – достовірна різниця значень стосовно даних у хворих з серцево – судинними захворюваннями; ▪p_2<0,05; ▪▪p_2<0,01 – достовірна різниця значень стосовно даних у хворих з неврологічними захворюваннями

Водночас, у середньому концентрація NO_2 у осіб ДЗЗТП була менше, ніж у здорових людей: у крові та у ротовій рідині – у 1,7 рази, p<0,05.

Концентрація NO_3 у крові та ротовій рідині досліджуваних з ДЗЗТП знижувалась стосовно даних у осіб контрольної групи. У середньому, вміст NO_3 був нижче стосовно відповідних значень у людей контрольної групи у крові у 1,5 рази, p>0,05 та ротовій рідині – у 2,0 рази, p<0,01.

Сума метаболітів азоту у крові і ротовій рідині досліджуваних з ДЗЗТП була нижче, порівняно з даними у контролі. Слід зауважити, що максимальне зниження даних цього параметру досліджували у осіб з ДЗЗТП з СС захворюваннями: у крові – до 12,02±1,80 мкмоль/л та у ротовій рідині – до 15,96±1,54 мкмоль/л проти 23,0±3,00 мкмоль/л у крові та 35,50±3,81 мкмоль/л у ротовій рідині осіб контрольної групи, p<0,01. Мінімальне зниження NO_2 + NO_3 визначали у хворих з неврологічними захворюваннями: до 18,52±1,36 мкмоль/л – у крові, p>0,05, p_1<0,05 та до 23,30±1,63 мкмоль/л, p<0,05, p_1<0,01 у ротовій рідині. Водночас, у хворих з ДЗЗТП сума NO_2 + NO_3 була менше у крові у 1,6 рази, p<0,05 та у ротовій рідині – у 1,9 рази, p<0,01 стосовно відповідних даних у контролі.

Значення показників ендотеліальної дисфункції у хворих різних відділень ЛОКЛ з дистрофічними захворюваннями тканин пародонта (ДЗТП) представлені у **таблиці 3**.

Концентрація NO_2 у крові даної групи досліджуваних достовірно знижувалась порівняно з відповідними значеннями у контролі у представників з серцево-судинними та ревматологічними хворобами і дорівнювали 3,95±0,73 мкмоль/л, p<0,05 та 3,59±0,68 мкмоль/л, p<0,05, p_1>0,05, p_2<0,05, відповідно. У хворих з неврологічними та гастроентерологічними захворюваннями значення даного параметру вірогідно не відрізнялись від даних у контролі та між собою, p, p_1, p_2>0,05.

Ротова рідина виявилась більш чутливою при змінах значень NO_2 у хворих з ДЗТП і характеризувалась зниженням проаналізованих даних порівняно з контролем. Максимальне зниження вмісту NO_2 у ротовій рідині досліджували у осіб з ДЗТП при серцево – судинних (5,25±0,63 мкмоль/л, p<0,01) та ревматологічних хворобах (5,33±0,56 мкмоль/л, p<0,01, p_1>0,05). Дещо меншим було зниження значень проаналізованого параметру у ротовій рідині хворих гастроентерології (7,00±0,86 мкмоль/л, p<0,05, p_1<0,05) та неврології (7,28±0,85 мкмоль/л, p<0,05, p_1>0,05).

У середньому, у хворих з ДЗТП вміст NO_2 знижувався у крові у 1,7 рази, p<0,05 та у ротовій рідині – у 2,0 рази, p<0,01.

У результаті проведених досліджень визначали достовірне зниження у крові концентрації NO_3 у хворих з ДЗТП при серцево-судинних – до 8,16± ±0,99 мкмоль/л та ревматологічних захворюваннях– до 9,00±0,87 мкмоль/л проти 15,0±3,14 мкмоль/л у людей контрольної групи, p<0,05. У представників відділень неврології та гастроентерології рівень NO_3 крові складав 11,26±0,96 мкмоль/л, p_1>0,05 та 9,58±0,87 мкмоль/л, p_1, p_2>0,05, відповідно, і не відрізнялись статистичною значущістю порівняно з даними у осіб контрольної групи, p>0,05.

Концентрація NO_3 у ротовій рідині досліджуваних різних відділень ЛОКЛ з ДЗТП знижувалась та відрізнялась статистичною значущістю від даних осіб групи контролю, p<0,01; p<0,05. Так, максимальне зниження вмісту NO_3 у ротовій рідині досліджуваних було присутнє у хворих з серцево-судинними та ревматологічними хворобами – 9,86±2,10 мкмоль/л та 9,00±0,87 мкмоль/л, відповідно, проти 15,0±3,14 мкмоль/л у групі контролю, p<0,01. Дещо меншим, але вірогідно значущим був вміст NO_3 у ротовій рідині хворих з ДЗТП неврологічного (12,34±0,92 мкмоль/л, p<0,01) та гастроентерологічного (9,34±0,89 мкмоль/л, p<0,01) відділень.

Таблиця 3 – Значення показників ендотеліальної функції у хворих ЛОКЛ з дистрофічними захворюваннями тканин пародонта

Показники	Серцево-судинні захворювання		Неврологічні захворювання		Гастроентерологічні захворювання		Ревматологічні захворювання		Контрольна група	
	Кров	Ротова рідина	Кров	Ротова рідина	Кров	Ротова рідина	Кров	Ротова рідина	Кров	Ротова рідина
NO_2, мкмоль/л	3,95± ±0,73°	5,25± ±0,63°°	6,10± ±0,82	7,28± ±0,85°	5,15± ±0,93	7,00± 0,86°	3,59± ±0,68°,▪	5,33± ±0,56°°	8,0± ±1,52	13,0± ±2,18
NO_3, мкмоль/л	8,16± ±0,99°	9,86± ±2,10°°	11,26± ±0,96*	12,34± ±0,92°°	9,58± ±0,87	9,34± ±0,89 °°	8,12± ±0,96°,*	9,00± ±0,87°°,*	15,0± ±3,14	22,50± ±3,25
NO_2+NO_3, мкмоль/л	12,11± ±0,86°°	15,11± ±1,37°°	17,36± ±0,89**	19,62± ±0,89°°	14,73± ±0,91°	16,34± ±0,88 °°	11,71± ±0,82°°,▪▪	14,33± ±0,72°°	23,0± ±3,00	35,50± ±3,81

Примітки: °p<0,05; °°p<0,01 – достовірна різниця значень стосовно даних у осіб контрольної групи; *p_1<0,05; **p_1<0,01 – достовірна різниця значень стосовно даних у хворих з серцево – судинними захворюваннями; ▪p_2<0,05; ▪▪p_2<0,01 – достовірна різниця значень стосовно даних у хворих з неврологічними захворюваннями

У середньому, у хворих різних відділень ЛОКЛ з ДЗТП концентрація NO_3 була нижче стосовно значень у контролі: у крові – у 1,6 рази, $p>0,05$ та у ротовій рідині – у 2,2 рази, $p<0,01$.

Оцінка відносних факторів ризику виникнення захворювань тканин пародонту за маркерами ендотеліальної функції у хворих з різними загальносоматичними захворюваннями показала (**табл. 4**), що у осіб з серцево-судинними хворобами спостерігався підвищений ризик виникнення ЗТП за 2-ома факторами: зменшення сумарного вмісту метаболітів азоту у крові і ротовій рідині (RR=1,01; RR=1,04, відповідно). У досліджуваних з неврологічними захворюваннями простежували тільки один фактор відносного ризику – концентрація NO_3 у ротовій рідині (RR=1,02). Водночас, у хворих з гастроентерологічною та ревматологічною патологіями відносних факторів ризику за даними маркерів ендотеліальної функції не спостерігали.

Сумарне значення концентрації метаболітів азоту у крові достовірно зменшувалось у хворих з ДЗТП при серцево-судинних – до 12,11± ±0,86 мкмоль/л, $p<0,01$, гастроентерологічних – до 14,73±0,91 мкмоль/л, $p<0,05$, ревматологічних хворобах – до 11,71±0,82 мкмоль/л, $p<0,01$, $p_2<0,01$ проти 23,0±3,00 мкмоль/л у осіб контрольної групи.

Сума концентрацій $NO_2 + NO_3$ у ротовій рідині досліджуваних була суттєво нижче стосовно даних у осіб контрольної групи, $p<0,01$, але відрізнялась максимальним зниженням у хворих ревматології – до 14,33±0,72 мкмоль/л та відділення ССХ – до 15,11±1,37 мкмоль/л проти 35,50±3,81 мкмоль/л – у осіб контрольної групи.

Водночас, сума метаболітів азоту у хворих з ДЗТП була нижче порівняно з даними у контролі: у крові – у 1,6 рази і у ротовій рідині – у 2,17 рази, $p<0,01$.

Обговорення отриманих результатів. Лікування захворювань тканин пародонту є актуальною проблемою, так як усунення запалення в цій ділянці дозволяє зберегти зуб і виключити патогенний вплив на організм в цілому [12]. В останні роки низкою дослідників були зроблені спроби систематизувати внутрішню патологію, пов'язану із захворюваннями тканин пародонта [13]. У зарубіжній літературі був сформульований пріоритетний ряд загальносоматичних факторів ризику розвитку генералізованого пародонтиту [14]. У цьому ж ряді були названі стресові фактори, естрогенна недостатність і прийом гормональних оральних контрацептивів. Також був відзначений зв'язок розвитку генералізованого пародонтиту з віком пацієнтів, з фізіологічними гормональними перебудовами в організмі, обговорювалася ембріогенетична теорія розвитку захворювань пародонту [15]. Низка вчених [16] вважали, що порушення синтезу фізіологічних концентрацій NO відіграє важливу роль в механізмах ініціації і прогресування ендотеліальної дисфункції, яка супроводжує низку загальносоматичних захворювань, а також об'єктивізується при патологічних процесах у пародонті.

Висновки. Таким чином, у хворих з захворюваннями тканин пародонта з різними соматичними захворюваннями відмічається достовірне зниження ендотеліальної функції, котра характеризувалась зниженням вмісту метаболітів NO (NO_2, NO_3, $NO_2 + NO_3$), що взаємообтяжувала перебіг загальносоматичних і стоматологічних захворювань у даного контингенту хворих. При цьому, у хворих з дистрофічно-запальними та дистрофічними захворюваннями

Таблиця 4 – Відносні фактори ризику виникнення захворювань тканин пародонту за маркерами ендотеліальної функції у хворих груп дослідження

Показники	Серцево-судинні захворювання			Неврологічні захворювання			Гастроентерологічні захворювання			Ревматологічні захворювання		
	Основна група	Контрольна група	RR	Основна група	Контрольна	RR	Основна група	Контрольна	RR	Основна група	Контрольна	RR
NO_2, кров, мкмоль/л	4,44	5,28	0,84	6,42	9,60	0,70	5,44	5,72	0,95	4,53	4,53	1,00
NO_2, р.р., мкмоль/л	7,04	7,11	0,99	9,36	10,63	0,88	8,57	9,94	0,88	7,20	7,65	0,94
NO_3, кров, мкмоль/л	9,25	10,51	0,88	12,81	22,47	0,57	11,20	11,54	0,97	9,94	13,10	0,76
NO_3, р.р., мкмоль/л	11,59	15,66	0,74	15,18	14,88	1,02	12,50	16,23	0,77	11,87	14,30	0,83
NO_2+NO_3, кров, мкмоль/л	13,69	13,55	1,01	19,23	32,59	0,59	16,64	17,52	0,95	14,47	15,72	0,92
NO_2+NO_3, р.р., мкмоль/л	18,64	17,92	1,04	24,54	38,34	0,64	21,08	25,70	0,82	19,07	21,19	0,90

тканин пародонта дисбаланс значень маркерів ендотеліальної функції був більш значним, ніж у хворих з запальними ураженнями тканин пародонта.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення відносних факторів розвитку захворювань тканин пародонту у осіб з загально соматичними захворюваннями дозволить визначити провокуючі імунологічні та біохімічні тенденції у крові та ротовій рідині досліджуваних нівелювання яких може сприяти оптимізації лікувального процесу та профілактики.

References

1. Horbacheva LA, Kyrsanov AN, Orekhova LYu. Edynstvo systemnykh patohenetycheskykh mekhanyzmov pry zabolevanyyakh vnutrennykh orhanov, asotsyyrovannykh s heneralyzovannym parodontytom [The unity of systemic pathogenetic mechanisms in diseases of internal organs associated with generalized periodontitis]. *Stomatolohyya. Dentistry.* 2004; 3: 6-11. [Russian]
2. Danylevskyy NF, Borysenko AV. *Zabolevanyya parodonta* [Periodontal disease]. K: Zdorovia; 2000. 466 p [Russian]
3. Kolesova NV. Osoblyvosti henezu heneralizovanoho parodontytu v osib iz somatychnoiu patolohiieiu [Features of the genesis of generalized periodontitis in persons with somatic pathology]. *Proceedings of the III (X) Congress of the Association of Ukrainian Dentists, 2008: materials of the congress.* Poltava; 2008: 195-6. [Ukrainian]
4. Bandrivskyi YuL, Bandrivska OO, Bandrivska NN. Stan orhaniv porozhnyny rota pry destruktyvno-zapalnykh zakhvoriuvanniakh hastroduodealnoi zony [State of the organs of the oral cavity with destructive-inflammatory diseases of the gastroduodenal zone]. *Klinichna stomatolohiia – Clinical Dentistry.* 2014; 2: 12-16 [Ukrainian]
5. Honcharuk LV, Kosenko KN, Honcharuk S.F. Vzaymosvyaz vospalytelnykh zabolevanyy parodonta y somatycheskoy patolohyy [Interrelation of inflammatory periodontal diseases and somatic pathology]. *Sovremennaya stomatolohyya – Modern Dentistry.* 2011; 1: 37-40 [Russian]
6. Horbacheva LA, Kyrsanov AY, Orekhova LYu. Obshchesomatycheskye aspekty patoheneza y lechenyya heneralyzovannoho parodontyta [Somatic aspects of the pathogenesis and treatment of generalized periodontitis]. *Stomatolohyya – Dentistry.* 2013; 80(1): 26-34. [Russian]
7. Mashchenko YS. Ymmunolohycheskye y hormonalnye aspekty patoheneza heneralyzovannoho parodontyta [Immunological and hormonal aspects of the pathogenesis of generalized periodontitis]. *Visnyk stomatolohii. Spetsialnyi vypusk – Visnyk stomatologii. Special Edition.* 2003; 13: 22-5. [Ukrainian]
8. Povoroznyuk VV, Mazur IP. *Kostnaya systema y zabolevanyya parodonta* [Bone system and periodontal diseases]. K; 2004. 446 p. [Russian]
9. Petersen PE. The global burden of oral diseases and risk to oral health. *Bull World Health Organ.* 2015; 83(9): 661-9.
10. Samoylenko AV. *Suchasni aspekty etiolohii, patohenezu ta likuvannia riznykh klinichnykh variantiv heneralizovanoho parodontytu* [Modern aspects of etiology, pathogenesis and treatment of various clinical variants of generalized periodontitis]. Abstr. Dr. Sci. (Med.). Odesa; 2003. 34 p. [Ukrainian]
11. Hasiuk NV, Yeroshenko HA, Palii OV. Suchasni uiavlennia pro etiolohiiu ta patohenez khvorob parodonta [Modern views on etiology and pathogenesis of periodontal diseases]. *Svit medytsyny ta biolohii – World of Medicine and Biology.* 2013; 2: 207-11. [Ukrainian]
12. Tawfik MS, Abdel-Ghaffar KA, Gamal AY, El-Demerdash FH, Gad HA. Lycopene solid lipid microparticles with enhanced effect on gingival crevicular fluid protein carbonyl as a biomarker of oxidative stress in patients with chronic periodontitis. *Journal of Liposome Research*. 2019; 29(4): 375-82. DOI: 10.1080/08982104.2019.1566243
13. Oliveira RRDS, Fermiano D, Feres M, Figueiredo LC, Teles FRF, Soares GMS, et al. Levels of candidate periodontal pathogens in subgingival biofilm. *J Dent Res*. 2016; 95(6): 711-8. doi: 10.1177/0022034516634619
14. Dai R, Lam OLT, Lo ECM Li LSW, McGrath C. Effect of oral hygiene programmes on oral opportunistic pathogens during stroke rehabilitation. *Oral Dis*. 2019; 25: 617-33. https://doi.org/10.1111/odi.13005
15. Hagenfeld D, Koch R, Jünemann S, Prior K, Harks I, Eickholz P, et al. Do we treat our patients or rather periodontal microbes with adjunctive antibiotics in periodontal therapy? A 16S rDNA microbial community analysis. *PLoS One*. 2018; 13(4): e0195534. doi: 10.1371/journal.pone.0195534
16. Aoyama N, Kobayashi N, Hanatani, T, Ashigaki N, Yoshida A, Shiheido Y, et al. Periodontal condition in Japanese coronary heart disease patients: A comparison between coronary and non-coronary heart diseases. *J Periodont Res*. 2019; 54: 259– 65. https://doi.org/10.1111/jre.12626

УДК 616.314.18-007:617.013

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ МЕТАБОЛИТОВ АЗОТА В ПЛАЗМЕ КРОВИ И РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА НА ФОНЕ ОБЩЕСОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Шевчук М. Н., Шкребнюк Р. Ю., Дырик В. Т.

Резюме. *Цель работы* – исследовать концентрацию метаболитов азота в плазме крови и ротовой жидкости у пациентов с заболеваниями тканей пародонта на фоне общесоматических заболеваний.

Исследование эндотелиальной функции провели в 36 человек с сердечно-сосудистыми, у 35 больных с неврологическими, в 36 испытуемых с гастроэнтерологическими и в 37 человек с ревматологическими заболеваниями. Полученные данные сравнивали с данными в биологических жидкостях в 30-ти соматически и стоматологически здоровых лиц (контрольная группа). Забор крови у больных выполнялся утром, натощак, после 12-часовой основном, из локтевой вены, иглой, самотеком в пластиковые пробирки. Ротовую жидкость для лабораторных исследований собирали утром натощак, путем сплевывания в мерные пробирки, без стимуляции. Исследование уровня конечных метаболитов азота проводили по методике, которая основывается на восстановлении нитратов до нитритов с их определением по реакции с помощью реактива Гриса. Расчет количества нитритов осуществлялся по калибровочному графику, построенному по нитриту азота. Статистическую обработку результатов клинических и лабораторных исследований осуществляли с общепринятыми методами.

Оценка относительных факторов риска возникновения заболеваний тканей пародонта за маркерами эндотелиальной функции у больных с различными общесоматическими заболеваниями показала, что у лиц с сердечно-сосудистыми болезнями наблюдался повышенный риск возникновения заболеваний тканей пародонта за 2 факторами: уменьшение суммарного содержания метаболитов азота в крови и ротовой жидкости (RR= 1,01; RR =1,04, соответственно). В исследуемых с неврологическими заболеваниями прослеживали только один фактор относительного риска - концентрация NO_3 в ротовой жидкости (RR=1,02). В то же время, у больных с гастроэнтерологической и ревматологической патологией относительных факторов риска по данным маркеров эндотелиальной функции не наблюдали. Суммарное значение концентрации метаболитов азота в крови достоверно уменьшалось у больных с дистрофически-воспалительными заболеваниями тканей пародонта при сердечно-сосудистых – до 12,11±0,86 мкмоль/л, p <0,01, гастроэнтерологических – до 14,73±0, 91 мкмоль/л, p <0,05, ревматологических заболеваниях – до 11,71±0,82 мкмоль/л, p <0,01, p2 <0,01 против 23,0±3,00 мкмоль/л у лиц контрольной группы. Сумма концентраций NO_2 + NO_3 в ротовой жидкости испытуемых была существенно ниже относительно данных у лиц контрольной группы, p <0,01, но отличалась максимальным снижением у больных с ревматологической патологией – до 14,33±0,72 мкмоль/л и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями - до 15,11±1,37 мкмоль/л против 35,50±3,81 мкмоль/л – у лиц контрольной группы. В то же время сумма метаболитов азота у больных с дистрофически-воспалительными заболеваниями тканей пародонта была ниже по сравнению с данными в контроле: в крови – в 1,6 раза и в ротовой жидкости – в 2,17 раза, p <0,01.

Таким образом, у больных с заболеваниями тканей пародонта с различными соматическими заболеваниями отмечается достоверное снижение эндотелиальной функции, которая характеризовалась снижением содержания метаболитов NO (NO_2, NO_3, NO_2 + NO_3), что усугубляло течение общесоматических и стоматологических заболеваний у данного контингента больных. При этом у больных с дистрофически-воспалительными и дистрофическими заболеваниями тканей пародонта дисбаланс значений маркеров эндотелиальной функции был более значительным, чем у больных с воспалительными поражениями тканей пародонта.

Ключевые слова: заболевания тканей пародонта, плазма крови, ротовая жидкость, эндотелиальная функция.

UDC 616.314.18-007:617.013

Determination the Concentration of Nitrogen Metabolites in Blood Serum and Oral Fluid of Patients with Periodontal Tissue Diseases on the Background of Common Somatic Diseases

Shevchuk M. M., Shkrebnyuk R. Yu., Dyryk V. T.

Abstract. *The purpose of the study* was to investigate the concentration of nitrogen metabolites in blood serum and oral fluid of patients with periodontal tissue diseases on the background of somatic diseases.

Material and methods. Studies of endothelial function were performed in 36 people with cardiovascular disease, 35 patients with neurological, 36 patients with gastroenterology and 37 people with rheumatological diseases. The obtained data were compared with the data in biological fluids in 30 somatically and dental healthy persons (control group). Patients were sampled in the morning, on an empty stomach, after 12 hours, preferably with an elbow vein, a needle, and a self-flow in plastic tubes. Laboratory oral fluid was collected on an empty stomach in the morning, by spitting into measuring tubes, without stimulation. The study of the level of terminal metabolites of nitrogen was carried out by a method based on the reduction of nitrates to nitrites with their determination by reaction with a Gris reagent. The calculation of the amount of nitrites was carried out according to a calibration graph based on nitrogen nitrite. Statistical calculation of the results of clinical and laboratory studies was carried out by conventional methods.

Results and discussion. Assessment of relative risk factors for periodontal tissue diseases by markers of endothelial function in patients with various common somatic diseases showed that in patients with cardiovascular disease there was an increased risk of periodontal tissue disease in 2 factors: decrease in the total content of nitrogen metabolites in the blood serum and oral fluid (RR=1.01; RR=1.04, respectively). In patients with neurological diseases, only one relative risk factor was observed, it was NO_3 concentration in the mouth (RR=1.02). At the same time, relative risk factors were not observed in patients with gastroenterological and rheumatologic pathologies according to markers of endothelial function. The total value of the concentration of nitrogen metabolites in the blood serum was significantly decreased in patients with dystrophic inflammatory diseases of periodontal tissues in cardiovascular diseases. It was up to 12.11±0.86 μmol/l, p <0.01. In gastroenterologic diseases it was up to 14.73±0, 91 μmol/l, p <0.05. In rheumatological diseases it was up to 11.71±0.82 μmol/l, p <0.01, P2 <0.01 versus 23.0±3.00 μmol/l in people of the control group. The sum of NO_2 + NO_3 concentrations in the oral fluid of the subjects was significantly lower compared to the data in control subjects, p <0.01, but differed with the maximum decrease in patients with rheumatological pathology where it was up to 14.33±0.72 μmol/l and in patients with cardiovascular disease with up to 15.11±1.37 μmol/l versus 35.50±3.81 μmol/l in control subjects. At the same time, the amount of nitrogen metabolites in patients with dystrophic inflammatory diseases of periodontal tissues was lower compared to the control data: in the blood - by 1.6 times and in the oral fluid – by 2.17 times, p <0.01.

Conclusion. Thus, patients with periodontal tissue diseases with various somatic diseases showed a significant decrease in endothelial function, which was characterized by a decrease in the content of NO metabolites (NO_2, NO_3, NO2 + NO_3), which complicated the course of general somatic and dental diseases. However, the imbalance of endothelial function markers was more significant in patients with dystrophic-inflammatory and dystrophic diseases of periodontal tissues than in patients with inflammatory periodontal tissue lesions.

Keywords: diseases of periodontal tissues, blood plasma, oral fluid, endothelial function.

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.

Стаття надійшла 28.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.337
УДК 615.825:613.25+616.89-008.454

Аравіцька М. Г.

РОЛЬ ЗАСОБІВ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ У КОРЕКЦІЇ ОЗНАК ДЕПРЕСІЇ ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ

ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника», Івано-Франківськ, Україна

aravmed@i.ua

Ожиріння та депресія є частими коморбідними станами у практиці фізичного терапевта, що ускладнюють клінічний перебіг один одного, отже, потребують комплексного підходу у реабілітаційній діагностиці та корекції.

Мета – визначення ефективності програми немедикаментозної реабілітації за динамікою ознак депресії у пацієнтів з ожирінням I-III ступеня.

Для оцінки симптомів депресії проведено розпитування 288 осіб другого зрілого віку з екзогенним ожирінням I-III ступеня за опитувальником Patient Health Questionnaire-9. За результатами визначення реабілітаційного комплаєнсу пацієнтів було поділено на дві частини. Групу порівняння склали особи з низьким рівнем комплаєнсу, які були проінформовані про ускладнення ожиріння; ознайомлені з основними принципами гіпокалорійного харчування та фізичної активності. Основну групу склали особи з високим рівнем комплаєнсу, які проходили річну розроблену програму корекції маси тіла із застосуванням заходів для підтримки досягнутого рівня комплаєнсу, модифікації харчування, збільшення фізичної активності, лімфодренажних процедур, поведінкової психокорекції. Контрольну групу склали 60 осіб з нормальною масою тіла.

У пацієнтів із ожирінням виявлялась депресія, пропорційна ступеню ожиріння. При ожирінні II-III ступеня депресія була більше вираженою у жінок, порівняно із чоловіками. Застосування заходів немедикаментозної реабілітації призводило до нормалізації психоемоційного стану хворих при ожирінні I-II ступеня. При всіх ступенях ожиріння визначалось статистично значуще зменшення ступеня вираженості ознак депресії і, відповідно, покращення якості життя. При ожирінні II-III ступеня жінки частіше відмічали негативний вплив ожиріння на соціальне функціонування у порівнянні із чоловіками.

Діагностика симптомів депресії у хворих з ожирінням є раціональним аспектом реабілітаційного обстеження. Ефективність програми корекції немедикаментозними засобами в рамках програми фізичної терапії доцільно оцінювати за динамікою психологічного стану.

Ключові слова: фізична терапія, реабілітація, ожиріння, психологічний стан.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника» і є фрагментом дослідження «Використання немедикаментозних засобів і природних факторів для покращення фізичного розвитку, функціональної і фізичної підготовленості організму», № держ. реєстрації 0110U001671.

Вступ. У даний час практично кожен четвертий житель планети має надлишкову масу тіла або страждає ожирінням. Поширеність захворювання продовжує збільшуватися і вже досягає масштабів епідемії, що зводить його в ранг одного з найбільш соціально значущих хронічних захворювань [1, 2].

Психологічні та психопатологічні фактори відіграють велику роль у генезі ожиріння. Серед них особлива увага приділяється психічному стресу, емоційним та когнітивним порушенням, аномаліям особистості, розладам харчової та соціально зумовленим стереотипам поведінки [3, 4]. У хворих з індексом маси тіла (ІМТ) > 25 кг/м^2 зростає ризик

виявлення психопатологічних розладів, а у більш ніж у половини пацієнтів з морбідним ожирінням (МО) виявляються психічні порушення [5].

Можливі психологічні механізми зв'язку ожиріння і депресивних розладів включають стигматизацію осіб з ожирінням, розвиток у них низької самооцінки, негативного ставлення до образу власного «Я» і подальшої тривоги та депресії. Симптоми останніх у огрядних осіб наростають паралельно збільшенню бала психосоціальних проблем. Психопатологічний дистрес виявляється у 26% осіб з ожирінням і погіршує якість життя достовірно більше, ніж супутні ожирінню соматичні захворювання. Крім того, психотравмуючі події дитинства в 4,6 рази підвищують ризик ожиріння в дорослому віці. В анамнезі у таких осіб часто відзначається рання втрата або алкоголізм батьків, а в дорослому віці – незадовільне сімейне життя і сексуальні відносини, що посилює депресивну і тривожну симптоматику [5, 6, 7].

Депресія сама по собі також вважається широко розповсюдженим захворюванням, особливо серед пацієнтів з хронічними соматичними захворюваннями. Її поширеність впродовж життя в популяції становить біля 17%, а в осіб з ожирінням – 29-56%. Огрядні особи відносяться до групи ризику виникнення даного захворювання за такими потенційними або наявними критеріями: наявність поведінкових розладів та епізодів депресії в анамнезі, захворювань з хронічним перебігом; психоемоційне навантаження; соціальна ізоляція та відсутність міжособистісних підтримуючих стосунків у сім'ї [8, 9].

Депресія також знижує комплаєнтність хворих, тобто ускладнює розвиток довірчих усвідомлених відносин між фахівцем і пацієнтом, в ході яких останній готовий рівноправно співпрацювати з спеціалістом, слідувати його розпорядженням і рекомендаціям на основі отриманої інформації. Депресивні пацієнти схильні до сумнівів, нерішучості, невіри в благополучний результат через почуття безвиході, провини, анергії та апатії [7, 8, 9].

У рамках неспецифічної профілактики ознак депресії, а також у процесі корекції її ознак доцільно надавати рекомендації щодо дотримання режиму дня, гігієни сну, засад раціонального харчування, регулярної фізичної активності здорового способу життя, загальних принципів самодопомоги та самостійної корекції впливу соціальних і психологічних чинників, які можуть зумовити розвиток депресії на фоні корекції ознак основного захворювання [9]. Рекомендуються короткочасні аеробні вправи з поступовим переходом на довгострокову аеробну фізичну активність до закріплення нової звички. Фізична активність стимулює вироблення ендорфінів, які викликають почуття радості, що триває впродовж декількох годин після того, як вправи закінчені. М'язові навантаження також можуть сприяти нейромедіації серотоніну [10, 11].

Отже, доцільно проводити визначення антидепресивної ефективності немедикаментозних засобів реабілітації в рамках програми фізичної терапії осіб з хронічним соматичним захворюванням – ожирінням.

Метою дослідження було визначення ефективності програми немедикаментозної реабілітації за динамікою ознак депресії у жінок та чоловіків з ожирінням I-III ступеня.

Матеріал та методи дослідження. У процесі дослідження проведено розпитування 288 осіб другого зрілого віку (39,6±1,4 років) з екзогенним ожирінням (діагностованого за індексом маси тіла): I ступеня – 65 жінок, 51 чоловік; II ступеня – 64 жінки, 43 чоловіка; III ступеня – 43 жінки, 31 чоловік. Контрольну групу (КГ) склали 34 жінки та 26 чоловіків з нормальною масою тіла (41,1±2,3 років). За результатами попереднього визначення реабілітаційного комплаєнсу (згоди на виконання реабілітаційних рекомендацій) [12] пацієнтів було поділено на дві частини. Групу порівняння (ГП, відповідно до ступеня ожиріння ГП1, ГП2, ГП3) склали особи з низьким рівнем комплаєнсу; вони не проходили програму реабілітації для зменшення маси тіла, але були проінформовані про ускладнення ожиріння; ознайомлені з основними принципами гіпокалорійного харчування та фізичної активності при ожирінні. Основну групу (ОГ, відповідно до ступеня ожиріння ОГ1, ОГ2, ОГ3) склали особи з високим рівнем комплаєнсу, вони проходили річну розроблену програму корекції маси тіла із застосуванням заходів для підтримки досягнутого рівня комплаєнсу, модифікації харчування, збільшення побутової та тренувальної фізичної активності, лімфодренажних процедур, елементів поведінкової психокорекції [12].

Для оцінки симптомів депресії, які виникають на фоні негативних емоцій та стресу, можуть спричинити виникнення ожиріння та ускладнюють реабілітаційний процес, використовували Опитувальник пацієнта про стан здоров'я PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9) – шкалу самооцінки депресії з дев'яти пунктів, рекомендовану на території України в якості скринінгової анкети для первинного визначення наявності і ступеня депресії та ефективності протидепресивних мероприємств [9]. Критеріями оцінки вираженості депресії було: 0-4 бали - відсутня, 5-9 бали – легка («субклінічна»), 10-14 бали - помірної тяжкості, 15-19 бали – середньої тяжкості, 20-27 бали – тяжка [Уніфікований клінічний]. В рамках окремого розділу цієї анкети

також визначали самооцінку пацієнтами впливу симптомів депресії на соціальне функціонування (відсутність впливу, дещо, дуже, надзвичайно).

Комісія з біоетики ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника» схвалила застосування методу розпитування. Дослідження проводились у відповідності до принципів «Належної клінічної практики» (Good Clinical Practice). Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому.

Статистичну обробку отриманих результатів (розрахунок середнього арифметичного значення ($\bar{x}$) та середнього квадратичного відхилення (S); оцінка достовірності отриманих показників за критерієм Стьюдента) здійснювали за допомогою програми «Microsoft Excel» 5.0. Критичний рівень значимості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05.

Результати дослідження. При визначенні вихідного рівня депресії у пацієнтів з ожирінням виявлено наступні закономірності. Як у чоловіків, так і у жінок з ожирінням I ступеня виявлено розлади по типу легкої субклінічної депресії (**рис. 1, 2**).

Якщо за абсолютними цифровими параметрами вираженості змін пригніченого стану між гендерними групами не виявлено різниці (p>0,05), то за ступенем самооцінки впливу симптомів депресії на соціальне функціонування тільки чверть розпитаних чоловіків відмічали деякий вплив; серед жінок це відмічало більше 40% (**табл. 1**).

При ожирінні II ступеня ступінь виявлених ознак відповідав депресії помірної тяжкості в обох гендерних групах, але був більше виражений у жінок, ніж у чоловіків (**рис. 1, 2**) (p<0,05). Також жінки виявляли більший ступінь впливу ознак ожиріння на соціальне функціонування (**табл. 1**).

У хворих з морбідним ожирінням (III ступеня) в обох статевих групах визначено зміни на рівні депресії середньої важкості. Жінки частіше, ніж чоловіки, відзначали надзвичайний вплив пригніченого настрою на соціальне функціонування.

Після проведеної програми ФТ в обох гендерних групах ОГ1 досягнуто статистично значущого покращення психоемоційного стану, що проявлялось рівнем відсутності ознак депресії (**рис. 1, 2**). Майже всі обстежені вважали, що мінімальні ознаки психоемоційного пригнічення не впливали на психо-соціальне функціонування (**табл. 1**).

Після проведеного втручання у пацієнтів з ожирінням II ступеня параметри чоловіків статистично значуще зменшились відносно вихідного рівня та досягли рівня норми, а у жінок виявили аналогічну тенденцію, проте зупинились на нижній межі субклінічної депресії (**рис. 1, 2**). Цей факт базувався на тому, що вони частіше відмічали деякий вплив пригніченого настрою на функціонування, ніж чоловіки (**табл. 1**).

Під впливом програми немедикаментозної корекції у хворих з ожирінням III ступеня психоемоційний стан статистично значуще покращився

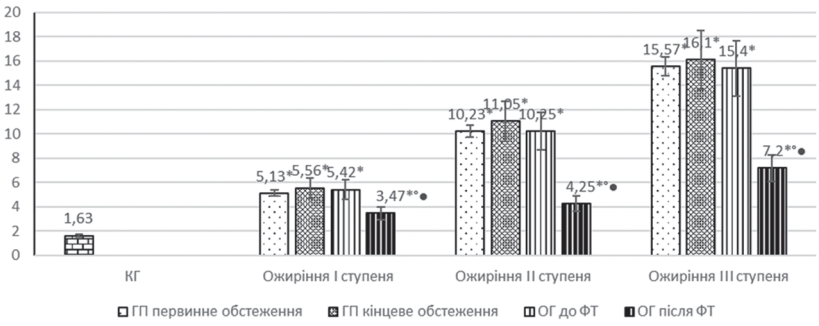

Рис. 1. Динамка самооцінки ступеня депресії у чоловіків з ожирінням за PHQ-9, бали

Примітки: * – статистично значуща різниця у порівнянні із значенням відповідного показника КГ (p<0,05); ° – статистично значуща різниця у порівнянні із відповідним показником до ФТ (p<0,05); ● – статистично значуща різниця у порівнянні із відповідним показником ГП (p<0,05)

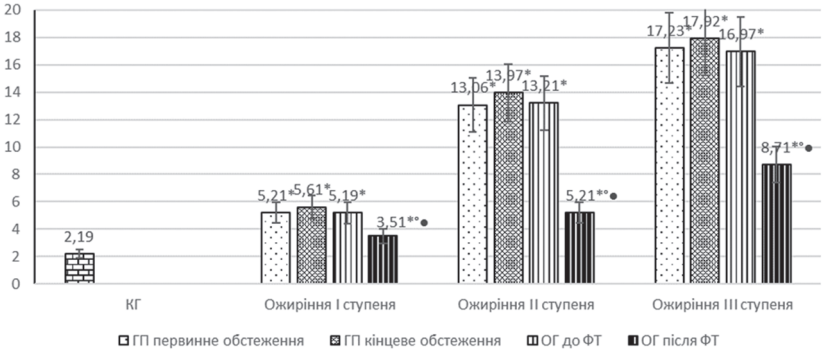

Рис. 2. Динамка самооцінки ступеня депресії у жінок з ожирінням за PHQ-9, бали

Примітки: * – статистично значуща різниця у порівнянні із значенням відповідного показника КГ (p<0,05); ° – статистично значуща різниця у порівнянні із відповідним показником до ФТ (p<0,05); ● – статистично значуща різниця у порівнянні із відповідним показником ГП (p<0,05)

Таблиця 1 – Динаміка самооцінки хворими ожирінням впливу симптомів депресії на соціальне функціонування за PHQ-9 ($\bar{x} \pm S$)

Група дослідження		Ускладнення соціальних функцій, % (кількість осіб)							
		Перше обстеження				Повторне обстеження			
		Відсутнє	Дещо	Дуже	Надзвичайно	Відсутнє	Дещо	Дуже	Надзвичайно
КГ	♂ (n=31)	100 (31)							
	♀ (n=32)	93,75 (30)	6,25 (2)						
ГП1	♂ (n=32)	78,13 (25)	21,88 (7)			71,88 (23)	28,13 (9)		
	♀ (n=28)	57,14 (16)	42,86 (12)			53,57 (15)	46,43 (13)		
ОГ1	♂ (n=19)	73,68 (14)	26,32 (5)			19 (100)			
	♀ (n=37)	56,76 (21)	43,24 (16)			35 (94,59)	2 (5,41)		
ГП2	♂ (n=22)	18,18 (4)	72,73 (16)	9,09 (2)		2,86 (1)	77,14 (27)	14,29 (5)	5,71 (2)
	♀ (n=35)	13,64 (3)	72,73 (16)	13,64 (3)			74,29 (26)	17,14 (6)	8,57 (3)
ОГ2	♂ (n=12)	16,67 (2)	75,00 (9)	8,33 (1)		58,33 (7)	41,67 (5)		
	♀ (n=29)	3,45 (1)	82,76 (24)	10,34 (3)	3,45 (1)	34,48 (10)	65,52 (19)		
ГП3	♂ (n=21)		33,33 (7)	47,62 (10)	19,05 (4)		28,57 (6)	47,62 (10)	23,81 (5)
	♀ (n=26)		15,38 (4)	46,15 (12)	38,46 (10)		11,54 (3)	53,85 (14)	34,62 (9)
ОГ3	♂ (n=10)		30,00 (3)	50,00 (5)	20,00 (2)	30,00 (3)	60,00 (6)	10,00 (1)	
	♀ (n=17)		17,65 (3)	47,06 (8)	35,29 (6)	5,88 (1)	64,71 (11)	29,41 (5)	

до рівня параметрів субклінічної депресії (**рис. 1, 2**). Але жінки, на відміну від чоловіків, як і при ожирінні II ступеня, виявляли більш виражений вплив ознак депресії на соціальні функції (**табл. 1**).

Обговорення отриманих результатів. Надмірна вага перестала розглядатися як суто естетична проблема і розцінюється як важливий фактор, що впливає на здоров'я, працездатність і якість життя. На це прямо вказує зв'язок ожиріння з такими поширеними і соціально значущими захворюваннями, як цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, синдром обструктивних апное уві сні, порушення репродуктивної функції, онкологічні захворювання, депресивні розлади [2, 4, 7]. Все це призводить до необхідності поглибленого вивчення етіології, патогенезу, клініки та діагностики ожиріння та його коморбідних станів, а також розробки нових методів їх корекції.

Найчастішим психічним розладом у пацієнтів з ожирінням є депресія, яка виявляється, за даними різних дослідників, у від третини до половини осіб, що мають ожиріння [1, 6, 13]. Так, в результаті обстеження 40,086 пацієнтів [1], був виявлений взаємозв'язок між масою тіла і депресією, суїцидальними спробами. Визначено, що пацієнти з морбідним ожирінням (високого ступеня), особливо жінки, яких не задовольняв їх зовнішній вигляд, мали високий ризик розвитку депресії. Дана закономірність підтверджена у проведеному дослідженні.

Стрес-реакції провокуються психосоціальними та економічними проблемами, депресією і тривогою, вживанням алкоголю і курінням. При надмірному стресі викид кортизолу після стимулу надлишковий, його нормалізація уповільнена, циркадний ритм порушений, ранковий рівень знижений. На рівень кортизолу впливає не тільки реальний стрес, але і спогади про перенесений і очікування майбутнього стресу, а також настрій. Пригнічується виділення гонадотропінів та гормону росту, що веде до накопичення вісцерального жиру. Паралельна активація симпатичної нервової системи супроводжується підвищенням рівня катехоламінів та артеріального тиску. Депресія і тривога супроводжуються такими ж центральними і периферійними ознаками, як тривалий стрес. Крім того, при фізичному та психічному стресі підвищуються концентрації нейропептиду Y, що підсилює споживання їжі («заїдання стресу»). Особи з ожирінням відчувають подвійний стрес – загальний зовнішній соціальний та внутрішній, психоемоційний, пов'язаний із низькою самооцінкою, поганим ставленням до себе [7, 8, 13].

Терапевтичні вправи і фізична активність можуть полегшувати або допомогти зменшити прояви найбільш поширених розладів - тривоги і депресії. Визначається кілька причин, за якими вправи позитивно впливають на психічне здоров'я. Має місце поєднання прямих і непрямих факторів: покращення кровообігу та зниження застійних явищ та запалення покращує прогноз; на фоні позитивного впливу чинників навколишнього середовища покращується сприйняття та виникають зрушення у поведінці.

Узагальнюючи дані літератури [10, 11, 14, 15, 16, 18] та власний досвід, представлений у даній статті та у попередніх дослідженнях [12, 17], вважаємо, що засоби фізичної терапії мають велике значення для корекції ознак депресії у пацієнтів з ожирінням через такі механізми:

- збільшення переносимості емоційного стресу. Оскільки фізичні вправи - це фізіологічний шок, регулярні тренування підвищують неспецифічну стійкість людини до інших видів фізичного та емоційного стресу;
- за рахунок звикання до ознак реакції організму на фізичне навантаження. Для деяких тривожних хворих характерні підвищена частота серцевих скорочень, рясне потовиділення, озноб та інші симптоми стресу, які виникають під час нападу тривожності, що само по собі викликає розлад. При регулярному тренуванні пацієнти навчаються контролювати прояви фізіологічного стресу, подібні підвищенню частоти серцевих скорочень або потовиділенню, отже, ці симптоми їх менше лякають;
- підвищуючи самоефективність та самодисципліну (наприклад, навчання вправам), що згодом призводить до вищої самооцінки та полегшує виробленню нового режиму дня;
- стимулюючи соціальні контакти за рахунок виконання вправ в групі інших людей, за підтримки друзів і сім'ї, разом з фізичним терапевтом;
- відволікаючи від негативних думок: усвідомлені вправи здатні відвернути від самозанурення, перенаправивши увагу від негативних внутрішніх проблем до поточних приємних переживань та відчуттів;
- заохочуючи участь замість запобігання. Зосередження уваги на вправах надає діям значення, розробка і структурування програми акцентує увагу на цінність активності, а не на її уникнення, привчає до наполегливості. Це навчання наполегливості, заняття замість бажання уникнути можуть допомогти людям з тривожністю подолати уникнення в інших сферах життя, зокрема в процесі досягнення цілей реабілітації;
- виконання вправ з опором та обтяженням допомагає виробленню наполегливості щодо досягненню поставленої мети, самоконтролю, вмінню долати труднощі незважаючи на неприємні відчуття;
- підвищення вироблення ендорфінів в процесі регулярних тренувань закріплює позитивний антидепресивний ефект та полегшує вироблення режиму та звикання до процесу тренування;
- поліпшення фізіологічного здоров'я за рахунок зменшення ознак соматичних факторів ризику поганого психічного здоров'я таких як цукровий діабет, артеріальна гіпертензія та інші серцево-судинні захворювання;
- прискорення загального та локального кровообігу, зокрема, у головному мозку, що нормалізує метаболізм та прискорює виведення продуктів обміну;
- покращення комплаєнтності пацієнта за рахунок співпраці з фізичним терапевтом, зменшення ознак напруги та депресії, та, відповідно, досягнення поставлених цілей реабілітації.

Висновки. У пацієнтів із ожирінням виявляється депресія, пропорційна ступеню ожиріння, яка більше виражена у жінок порівняно із чоловіками. Застосування немедикаментозних заходів з метою нормалізації маси тіла в рамках програми фізичної терапії призводить до зменшення ступеня психоемоційної напруги, що проявляється статистично значущим зменшенням ступеня вираженості ознак депресії при всіх ступенях ожиріння та покращення психосоціального функціонування і, відповідно покращенням якості життя.

Діагностика симптомів депресії у хворих ожирінням за простими скринінговими опитувальниками є доцільним аспектом реабілітаційного обстеження у зв'язку із її значною поширеністю. У випадку діагностики важкої (великої) депресії до складу мультидисциплінарної реабілітаційної бригади доцільно включати психіатра.

Перспективи подальших досліджень полягають у практичному визначенні впливу розробленої програми фізичної терапії на показники функціонування кардіо-респіраторної системи хворих з ожирінням I-III ступеня важкості.

References

1. Carpenter KM, Hasin DS, Faith MS, Allison KS. Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: results from a general population study. *Am J Public Health*. 2000; 90(2): 251–7. DOI: 10.2105/ajph.90.2.251
2. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). Available from: http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en
3. Cefalu WT, Bray GA, Home PD, Garvey WT, Klein S, Pi-Sunyer FX., et al. Advances in the Science, Treatment, and Prevention of the Disease of Obesity: Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2015; 38(8): 1567-82.
4. Doll HA, Petersen SE, Stewart-Brown SL. Obesity and physical and emotional well-being: associations between body mass index, chronic illness, and the physical and mental components of the SF-36 questionnaire. *Obesity Research*. 2000; 8: 160-70. DOI: 10.1038/oby.2000.17

5. Starostina YeG. Ozhireniye kak psikhosomaticheskoye zabolevaniye. *Ozhireniye i metabolizm*. 2005; 3: 18-23. Available from: https://cyberleninka.ru/article/n/ozhirenie-kak-psihosomaticheskoe-zabolevanie [Russian]
6. McElroy SL, Kotwal R, Malhotra S, Nelson EB, Keck PE, Nemeroff CB. Are mood disorders and obesity related? A review for the mental health professional. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65(5): 634-5. DOI: 10.4088/jcp.v65n0507
7. Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: A meta-analysis and systematic review. *JAMA*. 2011; 306(11): 1241-9. DOI: 10.1001/jama.2011.1282
8. Stunkard AJ, Faith MS, Allison KC. Depression and obesity. *Biol Psychiatry*. 2003; 54: 330-7. DOI: 10.1016/s0006-3223(03)00608-5
9. Nakaz № 1003 Ministerstva okhorony Zdorovya Ukrayiny vid 25.12.2014. Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy. Depresiya. (lehkyy, pomirnyy, tyazhkyy depresyvni epizody bez somatychnoho syndromu abo z somatychnym syndromom, rekurentnyy depresyvnyy rozlad, dystymiya). 2014: 60. URL: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_1003_ykpmd_depresiya.pdf [Ukrainian]
10. Gordon BR, McDowell CP, Hallgren M, Meyer JD, Lyons M, Herring MP. Association of Efficacy of Resistance Exercise Training With Depressive Symptoms. Meta-analysis and Meta-regression. Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry*. 2018; 75(6): 566-76. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0572
11. Herring MP, Puetz TW, O'Connor PJ, Dishman RK. Effect of exercise training on depressive symptoms among patients with a chronic illness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012; 172(2): 101-11. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.696
12. Aravitska MG. Analiz indyvidualnykh shlyakhiv pokrashchennya komplayensu khvorykh ozhyrinnyam yak aspekt vyznachennya tsiley reabilitatsiyi. *Ukrayins'kyy zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*. 2019; 6(22): 362-9. DOI: 10.26693/jmbs04.06.362 [Ukrainian]
13. Bjorntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes. Reviews*. 2001; 2: 73-86. DOI: 10.1046/j.1467-789x.2001.00027.x
14. Archer Shirley. Train Yourself Happy. Exercise can play a key role in alleviating anxiety and depression. *Fitness Journal*. 2014; May 19. Available from: https://www.ideafit.com/personal-training/train-yourself-happy/
15. Dixon JB, Dixon ME, O'Brien PE. Depression in association with severe obesity: changes with weight loss. *Arch Intern Med.* 2003; 163(17): 2058-65. DOI: 10.1001/archinte.163.17.2058
16. Hainer V, Toplak H, Stich V. Fat or Fit: What Is More Important? *Diabetes Care*. 2009; 32(2): 392–S7. DOI: 10.2337/dc09-S346
17. Aravitska MG. Vyznachennya efektyvnosti vprovadzhennya prohramy fizychnoyi terapiyi dlya khvorykh ozhyrinnyam III stupenya za dynamikoyu metabolichnykh parametriv. *Art of Medicine.* 2019; 4 (12): 6-11. DOI: 10.21802/artm.2019.4.12.6 [Ukrainian]
18. Batrakoulis A, Fatouros GI, Chatzinikolaou A, Draganidis D, Georgakouli K, Papanikolaou K, et al. Dose-response effects of high-intensity interval neuromuscular exercise training on weight loss, performance, health and quality of life in inactive obese adults: Study rationale, design and methods of the DoIT trial. *Contemp Clin Trials Commun*. 2019; 15: 100386. DOI: 10.1016/j.conctc.2019.100386

УДК 615.825:613.25+616.89-008.454

РОЛЬ СРЕДСТВ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В КОРРЕКЦИИ ПРИЗНАКОВ ДЕПРЕССИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Аравицкая М. Г.

Резюме. Ожирение и депрессия являются частыми коморбидными состояниями в практике физического терапевта, которые осложняют клиническое течение друг друга, и, соответственно, требуют комплексного подхода в реабилитационной диагностике и коррекции.

Цель – определение эффективности программы немедикаментозной реабилитации по динамике признаков депрессии у пациентов с ожирением I-III степени.

Для оценки симптомов депрессии проведен опрос 288 человек второго зрелого возраста с экзогенным ожирением I-III степени по опроснику Patient Health Questionnaire-9 По результатам предварительного определения реабилитационного комплаенса пациентов были разделены на две части. Группу сравнения составили лица с низким уровнем комплаенса, они были проинформированы об осложнениях ожирения; ознакомлены с основными принципами гипокалорийного питания и физической активности. Основную группу составили лица с высоким уровнем комплаенса, они проходили разработанную годичную программу коррекции массы тела с применением мер для поддержания достигнутого уровня комплаенса, модификацией питания, увеличением физической активности, лимфодренажными процедурами, поведенческой психокоррекцией. Контрольную группу составили 60 человек с нормальной массой тела.

У пациентов с ожирением определялась депрессия, пропорциональная степени ожирения. При ожирении II-III степени депрессия была более выраженной у женщин по сравнению с мужчинами. Применение

мер немедикаментозной реабилитации приводило к нормализации психоэмоционального состояния больных при ожирении I-II степени. При всех степенях ожирения определялось статистически значимое уменьшение степени выраженности признаков депрессии и, соответственно, улучшение качества жизни. При ожирении II-III степени женщины чаще отмечали негативное влияние ожирения на социальное функционирование по сравнению с мужчинами.

Диагностика симптомов депрессии у больных ожирением является рациональным аспектом реабилитационного обследования. Эффективность программы коррекции немедикаментозными средствами в рамках программы физической терапии целесообразно оценивать по динамике психологического состояния.

Ключевые слова: физическая терапия, реабилитация, ожирение, психологическое состояние.

UDC 615.825:613.25+616.89-008.454

The Role of Non-Drug Rehabilitation in the Correction of Signs of Depression in Obese Patients

Aravitska M. H.

Abstract. Obesity and depression are frequent comorbid conditions in the practice of a physical therapist, they complicate each other, therefore, require an integrated approach in rehabilitation diagnosis and correction.

The purpose of the study was to determine the effectiveness of a non-drug rehabilitation program according to the dynamics of signs of depression in patients with I-III degree of obesity.

Material and methods. 288 people with exogenous obesity of I-III degree were interviewed according to the Patient Health Questionnaire–9. The comparison group consisted of individuals with a low level of rehabilitation compliance, they were informed about the complications of obesity; acquainted with the basic principles of hypocaloric nutrition and physical activity. The main group consisted of individuals with a high level of rehabilitation compliance. They were submitted to a year-long developed program for correcting body weight using measures to maintain the achieved level of compliance, nutrition modification, increased physical activity, lymphatic drainage procedures, and behavioral psychocorrection. The control group consisted of 60 people with normal body weight.

Results and discussion. Men and women with I degree of obesity were diagnosed with mild subclinical depression. There were no differences ($p > 0.05$) in the absolute numerical parameters of the severity of changes in the depressed state between gender groups. But by the degree of self-esteem of the effect of depression symptoms on social functioning, only a quarter of men noted some influence; among women, this was reported by over 40%.

In II degree of obesity, the signs observed was moderately depressed in both gender groups but was more pronounced in women than in men ($p < 0.05$). Women also showed a high degree of influence of obesity on social functioning.

We determined changes in the level of depression of moderate severity in both gender groups in patients with morbid obesity. Women, more often than men, showed the extreme impact of depressed mood on social functioning.

After a rehabilitation program for obesity I degree reached the level of absence of signs of depression. Almost all surveyed patients believed that minimal signs of psycho-emotional oppression did not affect psychosocial functioning.

In patients with II degree of obesity, male parameters statistically decreased significantly from baseline and reached normal levels. Women found a similar trend but stopped at the lower boundary of subclinical depression.

Under the influence of a correction program the psycho-emotional state of patients with morbid obesity improved statistically significantly to the level of parameters of subclinical depression. But women, unlike men, as in the second degree of obesity, showed a pronounced effect of depression on social functions.

Conclusion. In obese patients, depression was proportional to the degree of obesity. We determined a statistically significant decrease in the severity of signs of depression and, accordingly, an improvement in the quality of life in patients with all degrees of obesity.

Keywords: physical therapy, weight loss, rehabilitation, psycho-emotional state.

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.

Стаття надійшла 19.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.344
УДК 616-001.5+615.8

Бирчак В. М.

ДИНАМІКА ПАРАМЕТРІВ СТРУКТУРИ ТА ФУНКЦІЇ ПРОМЕНЕВО-ЗАП'ЯСТКОВОГО СУГЛОБА ПІД ВПЛИВОМ ПРОГРАМИ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ПОСТІММОБІЛІЗАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ РЕАБІЛІТАЦІЇ

ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника», Івано-Франківськ, Україна

vmbyrchak@gmail.com

Широке розповсюдження травм верхньої кінцівки, складна анатомія та підвищені вимоги до координації та тонких рухів потребують тривалої реабілітації та визначення нових підходів до проведення фізичної терапії при їх травматичних ушкодженнях.

Мета – визначення ефективності програми фізичної терапії за динамікою показників структури та функції у хворих з посттравматичною контрактурою променево-зап'ясткового суглоба.

Обстежено 56 осіб з постіммобілізаційною контрактурою променево-зап'ясткового суглоба. Їх було поділено на дві групи: контрольну (займались згідно принципів поліклінічної реабілітації) та групу порівняння (займались за розробленою програмою фізичної терапії - авторська комбінація теплого вологого компресу у поєднанні із постізометричною релаксацією м'язів передпліччя та китиці; масаж китиці, променево-зап'ясткового суглоба, передпліччя, плеча; функціональне тренування передпліччя, китиці; лікування положенням за допомогою динамічних ортезів; кінезіологічне тейпування). Ефективність програми оцінювали в динаміці порівняння стану здорової та травмованої рук за результатами визначення інтенсивності больового синдрому, амплітуди рухів у променево-зап'ястковому суглобі, обхватних розмірів, китичної динамометрії, тесту з кілочками та дев'ятьма отворами (Nine-hole peg test).

Посттравматичний постіммобілізаційний синдром променево-зап'ясткового суглоба характеризувався погіршенням показників структури та функції: болем в спокої та при рухах, набряком китиці, променево-зап'ясткового суглоба, передпліччя, контрактурою променево-зап'ясткового суглоба, зниженням сили китиці, погіршенням спритності рухів пальців.

Впровадження розробленої програми фізичної терапії покращувало стан пацієнтів за всіма досліджуваними параметрами статистично значуще краще ($p<0,05$), ніж загальна поліклінічна програма.

Травма кісток передпліччя призводить до вираженого порушення якості життя та соціального функціонування внаслідок обмеження функціональних можливостей передпліччя та китиці. Розроблена програма фізичної терапії дозволяє мінімізувати можливість виникнення віддалених ускладнень, відновити працездатність в найкоротші терміни, що має важливе соціально-економічне значення для пацієнта та для держави в цілому.

Ключові слова: перелом, променево-зап'ястковий суглоб, фізична терапія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника» «Використання немедикаментозних засобів і природних факторів для покращення фізичного розвитку, функціональної і фізичної підготовленості організму», № державної реєстрації 0110U001671.

Вступ. Частота травм і захворювань опорно-рухового апарату в даний час має тенденцію до зростання як в Україні, так і за її межами. В нашій державі інвалідність внаслідок травм займає третє місце після захворювань системи кровообігу та новоутворень [1, 2].

Рука в силу своєї специфіки як органу праці та, особливо, дистальні її відділи, які відповідають за складні координаційні рухи, дрібну моторику, часто піддається пошкодженням у повсякденній, виробничій та побутовій діяльності людини. В Україні травми верхніх кінцівок посідають друге місце серед усіх травм кістково-м'язової системи та стають причиною інвалідності у 30% випадків (зокрема, травми китиці - 13% випадків) [3].

Причинами, що приводять до первинної інвалідності внаслідок пошкоджень променево-зап'ясткового суглоба (ПЗС), як правило, є: хибні суглоби – 1,5%, незрощені переломи – 5,1%, контрактури – 87,6%, анкілози – 5,1% [3, 4]. Саме функціональна

спроможність ПЗС у значній мірі визначає маніпуляційні можливості китиці, адже через ПЗС проходить сухожилки згиначів та розгиначів пальців китиці, що здійснюють дрібну моторику.

Верхня кінцівка є багатоланцюговою біомеханічною системою, елементи якої функціонально взаємопов'язані. Тому ураження тою чи іншої ланки будуть призводити до порушення функції всієї руки в цілому. Причинами таких порушень можуть бути стійкий больовий синдром, несправжні суглоби, вадні установки в суглобах внаслідок неправильно зрощених переломів, виражені контрактури суглобів верхньої кінцівки, нейротрофічні порушення [5, 6].

Переважна кількість (до 98,5%) хворих з патологією кисті лікується амбулаторії і лише близько 1,5% в стаціонарі. При цьому в звичайних стаціонарах надається переважно, ургентна допомога, а в спеціалізованих відділеннях виконуються реконструктивно-відновні операції. Фактично всі пацієнти з посттравматичною патологією верхньої кінцівки, і, особливо, її дистальних відділів, потребують реабілітаційних заходів [4, 6, 7, 8].

Отже, складна анатомія та підвищені вимоги до координації та тонких рухів верхньої кінцівки є причиною неповного відновлення її функції у посттравматичному періоді, а поліструктурність ураження, неповноцінне лікування та неповноцінність у проведенні реабілітації погіршують прогноз. Тому відновлення функції верхньої кінцівки після травми відбувається повільно, потребує тривалої реабілітації та визначення нових підходів до проведення фізичної терапії (ФТ).

Метою дослідження було визначення ефективності програми фізичної терапії за динамікою показників структури та функції у хворих з посттравматичною контрактурою ПЗС.

Матеріал та методи дослідження. В процесі дослідження обстежено 56 осіб з постіммобілізаційною контрактурою ПЗС після консервативного або оперативного лікування складних переломів кісток нижньої третини передпліччя з поліструктурним ушкодженням тканин ділянки ПЗС (відкритих та/або зі зміщенням, та/або багатоуламкових, та/або внутрішньосуглобових, які потребували металоостеосинтезу та/або скелетного витяжіння та/або мали ускладнений перебіг загоєння). Критерії накладеної іммобілізації – від основи пальців до середини або верхньої третини передпліччя. Первинне обстеження пацієнтів було проведено у ранньому постіммобілізаційному періоді (2-3 день після закінчення іммобілізації).

Пацієнтів було поділено на дві групи: групу порівняння (ГП, 29 осіб – 16 чоловіків та 13 жінок віком 41,6±4,7 роки), в якій була проваджена відновна програма згідно принципів поліклінічної реабілітації (масаж, терапевтичні вправи, застосування преформованих фізичних факторів – електрофорез, електростимуляція м'язів передпліччя) [6]. Основну групу (ОГ, 27 осіб – 15 чоловіків, 12 жінок віком 38,1±3,4 роки) склали особи, які проходили реабілітацію за розробленою програмою ФТ.

Розроблена програма ФТ тривала 2 місяці, відповідала амбулаторно-поліклінічному етапу реабілітації, впроваджувалась впродовж постіммобілізаційного та відновного періодів та складалась з наступних компонентів:

- Авторська комбінація застосування теплого вологого компресу на основі термопакету у поєднанні із постізометричною релаксацією м'язів передпліччя та китиці [9];
- Масаж китиці, ПЗС, передпліччя, плеча: лімфодренажний у ранньому постіммобілізаційному періоді; в подальшому – щадно-тонізуючий та тонізуючий, з елементами рухів у ПЗС;
- Терапевтичні вправи: функціональне тренування м'язів передпліччя, китиці на основі діагностованих порушень (послідовно за полегшеним (щадним), щадно-тренувальним та тренувальним режимами);
- Лікування положенням за допомогою індивідуальних динамічних ортезів для ПЗС, виготовлених з низькотемпературного пластику;
- Кінезіологічне тейпування передпліччя та китиці із використанням лімфодренажної, м'язової, послаблюючої, функціональної технік для посилення та закріплення ефектів, отриманих в процесі амбулаторних фізіотерапевтичних сеансів;
- Індивідуальні рекомендації щодо залучення ураженої кінцівки до повсякденних побутових та професійних дій.

Перевагами розробленої програми є індивідуальний функціональний підхід на основі виявлених змін та визначення коротко- та довготривалих цілей реабілітації; поєднання класичних та сучасних реабілітаційних методик; економічна доступність; легкість відтворення в умовах будь-якої реабілітаційної установи.

У процесі дослідження застосовували ряд тестів, що дали можливість оцінити такі компоненти Міжнародної класифікації функціонування (МКФ) як стан структури та функції: визначення інтенсивності больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) (в спокої та при рухах), амплітуди рухів у ПЗС (згинання, розгинання, відведення, приведення,) пронація та супінація передпліччя), обхватних розмірів (середина долоні, ПЗС, нижньої третини передпліччя), китичної динамометрії. Тести проводили за методикою [10] з відповідним оцінюванням результатів.

Функціональну здатність ПЗС також оцінювали за результатами виконання тесту з кілочками та

дев'ятьма отворами (Nine-hole peg test) [11, 12], що оцінює спритність рухів пальців під час виконання повсякденної активності. За допомогою секундоміру реєстрували час (в секундах) від початку вставляння хворим дев'яти дерев'яних кілочків в отвори дерев'яної пластини-бази з дев'ятьма отворами до його завершення; також оцінювали час, що витрачався на вставляння одного кілочка.

Ефективність розробленої програми ФТ оцінювали в динаміці до та після впровадження програми ФТ за результатами порівняння стану здорової та травмованої верхніх кінцівок у кожного пацієнта.

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. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Статистичну обробку отриманих результатів (розрахунок середнього арифметичного значення ($\overline{x}$) та середнього квадратичного відхилення (S); оцінка достовірності отриманих показників за критерієм Стьюдента) здійснювали за допомогою програми «Microsoft Excel» 5.0. Критичний рівень значимості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05.

Результати дослідження. Посттравматичний постіммобілізаційний синдром ділянки ПЗС характеризувався вираженим погіршенням показників структури та функції.

У пацієнтів після зняття іммобілізації в ділянці ПЗС визначався слабкий біль в спокої, при рухах – помірно-сильний (**рис. 1**). Біль є однією з основних суб'єктивних ознак, що характеризує порушення структури тканин; страх болю заважає виконувати рухи та погіршує реабілітаційний прогноз. В той же час цей симптом виражено покращує комплаєнтність пацієнтів [14].

Вимірювання обхватних розмірів дало можливість об'єктивізації залишкового набряку тканин внаслідок застою рідини в тканинах (за рахунок стискання іммобілізаційною пов'язкою), травматичних запальних явищ. Крім того, набряк заважає повноцінно виконувати рух у суглобі. У всіх обстежених пацієнтів був виявлений значний набряк ПЗС із розповсюдженням на китицю та нижню третину передпліччя (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Динаміка обхватних розмірів сегментів верхньої кінцівки під впливом програми ФТ ($\overline{x} \pm S$)

Різниця обхватів хворої та здорової рук на рівні сегменту, см	ГП		ОГ	
	до ФТ	після ФТ	до ФТ	після ФТ
Середина долоні	3,66± ±0,19	0,61± ±0,04°	3,76± ±0,18	0,68± ±0,04°
ПЗС	4,35± ±0,13	1,95± ±0,10°	4,46± ±0,15	1,32± ±0,09°●
Нижня третина передпліччя	3,58± ±0,12	2,02± ±0,07°	3,67± ±0,13	1,37± ±0,08°●

Примітки: ° – статистична значуща різниця відносно показника травмованої руки до ФТ (p<0,05); ● – статистична значуща різниця відносно відповідного показника ГП (p<0,05).

Гоніометрія є основним методом реабілітаційного обстеження, що визначає ступінь постіммобілізаційної контрактури. За його результатом у хворих з травмою кісток передпліччя виявлено виражене зменшення амплітуди рухів у ПЗС – згинання, розгинання, відведення (ліктьове) та приведення (променеве), а також помірне обмеження пронації та супінації передпліччя (**табл. 2**).

При вимірюванні сили китиці становлено, що внаслідок іммобілізації її сила була зменшена на 41,41±1,45% у порівнянні із здоровою у пацієнтів ГП та на 42,83±1,35% - у осіб ОГ (p>0,05).

Результати виконання Тесту з кілочками та дев'ятьма отворами, який характеризує спритність рухів китиці під час побутових та виробничих маніпуляцій, показав зниження швидкості майже втричі у пацієнтів обох груп у порівнянні із результатом здорової руки (**табл. 3**).

За результатами впровадження реабілітаційних програм виявлено наступні результати.

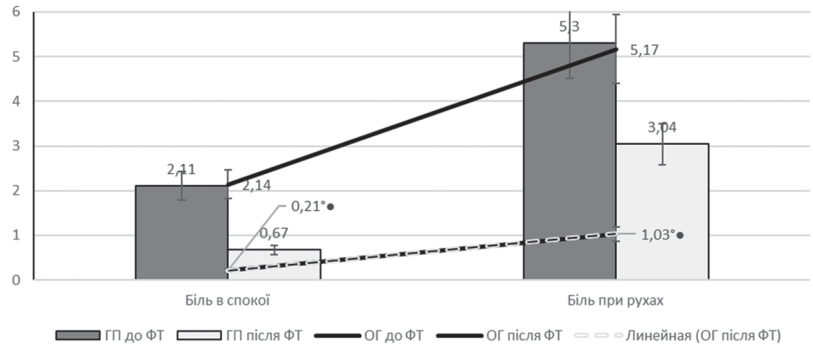

Рис. 1. Динаміка больового синдрому в ділянці ПЗС під впливом програми ФТ, бали

Примітки: ° – статистична значуща різниця відносно показника травмованої руки до ФТ (p<0,05); ● – статистична значуща різниця відносно відповідного показника ГП (p<0,05)

Таблиця 2 – Динаміка амплітуди рухів ПЗС під впливом програми ФТ $(\bar{x} \pm S)$

Амплітуда рухів, градуси	ГП, рука			ОГ, рука		
	здорова	хвора		здорова	хвора	
		до ФТ	після ФТ		до ФТ	після ФТ
Згинання ПЗС	88,33±0,93	45,59±1,1*	59,89±1,15*°	87,31±1,23	44,79±0,94*	74,45±1,14*°●
Розгинання ПЗС	79,11±1,15	37,67±0,83*	51,15±1,08*°	78,69±0,94	36,72±1,12*	65,24±1,28*°●
Відведення ПЗС	30,1±0,66	15,04±0,56*	19,15±0,54*°	29,38±0,65	14,97±0,55*	25,17±0,47*°●
Приведення ПЗС	20,0±0,38	9,74±0,29*	12,00±0,27*°	19,21±0,38	9,38±0,44*	16,28±0,28°●
Супінація передпліччя	86,9±0,78	69,48±0,96*	77,85±0,83*°	87,55±0,70	70,97±0,91*	84,03±1,04°●
Пронація передпліччя	87,8±0,58	69,59±1,01*	78,96±0,91*°	88,14±0,68	69,59±0,98*	85,31±0,91°●

Примітки: * – статистична значуща різниця відносно показника здорової руки (p<0,05); ° – статистична значуща різниця відносно показника травмованої руки до ФТ (p<0,05); ● – статистична значуща різниця відносно відповідного показника ГП (p<0,05).

Таблиця 3 – Динаміка результатів виконання Тесту з кілочками та дев'ятьма отворами (Nine-hole peg test) під впливом програми ФТ $(\bar{x} \pm S)$

Час виконання тесту, с	ГП, рука			ОГ, рука		
	здорова	хвора		здорова	хвора	
		до ФТ	після ФТ		до ФТ	після ФТ
Вставляння одного кілочка	2,06±0,01	6,47±0,06*	4,94±0,06*°	2,09±0,02	6,53±0,11*	2,52±0,06*°●
Загальний виконання тесту	18,58±0,10	58,24±0,55*	44,46±0,54*°	18,77±0,16	58,72±1,03*	22,69±0,57*°●

Примітки: * – статистична значуща різниця відносно показника здорової руки (p<0,05); ° – статистична значуща різниця відносно показника травмованої руки до ФТ (p<0,05); ● – статистична значуща різниця відносно відповідного показника ГП (p<0,05).

Больовий синдром у ділянці ПЗС під впливом реабілітації зменшився в обох досліджуваних групах. В спокої він практично не визначався, був наявний тільки в одиничних випадках. В той же час провокація рухом виявила, що структурне відновлення повноцінніше відбулося у пацієнтів ОГ, оскільки в них інтенсивність болю за ВАШ була статистично значуще меншою, ніж у осіб ГП (p<0,05) (**рис. 1**).

У віддаленому постіммобілізаційному періоді різниця обхвату може бути зумовлена посттравматичною кістковою деформацією, залишковими запальними явищами, атрофією м'язів, хронічними судинними та неврологічними змінами. Динаміка обхватів сегментів кінцівки показала кращий вплив на модифіковані фактори з цього переліку розробленої програми ФТ: хоча різниця на рівні середини долоні була відсутньою, але ділянки ПЗС та передпліччя були більш симетричними у осіб ОГ (**табл. 1**).

Динаміка результатів гоніометричного обстеження також показала переваги розробленої програми. У пацієнтів ОГ визначено нормалізацію рухів пронації / супінації та статистично значуще покращення рухів згинання / розгинання та відведення / приведення ПЗС у порівнянні із особами ГП (p<0,05), хоча і не було досягнуто нормалізації, очевидно внаслідок складного вихідного характеру ушкоджень (**табл. 2**).

Китична динамометрія показала покращення в обох групах: різниця показників сили між здоровою та травмованою руками зменшилась у ГП до 30,22±1,32%, в ОГ – до 19,69±0,81% (p<0,05).

Функціональний підхід у розробці авторської програми ФТ також проявися у результатах тесту, що свідчив про функціонування передпліччя та китиці: швидкість рухів китиці під час виконання Тесту з кілочками та дев'ятьма отворами досягла діапазону нормальних величин, на відміну від параметрів ГП (**табл. 3**).

Обговорення отриманих результатів. ПЗС дозволяє китиці, як виконавчому сегменту, приймати оптимальне положення для хапальної функції. За рахунок ПЗС та ротаційного механізму передпліччя китиця має два ступені свободи, а з урахуванням повороту передпліччя навколо поздовжньої осі її можна орієнтувати під будь-яким потрібним кутом для забезпечення захоплення та утримання предмета. Тому відновленню рухомості дистального відділу верхньої кінцівки приділяється чимало уваги [4, 14–16].

Розгинання пальців та ПЗС - це складний процес взаємодії декількох груп м'язів та їх сухожилків, порушення якого потребує диференційованого підходу при наданні реабілітаційної допомоги. Порушення складної біомеханіки функціонування розгинального апарату пальців при різних травмах, діагностичні помилки, особливо при підшкірних

пошкодженнях сухожилків розгиначів, і, як наслідок цього, несвоєчасне та недостатнє за обсягом ортопедичне лікування даної категорії постраждалих часто призводять до стійких деформацій пальців. Вважається, що поширеність незадовільних результатів лікування та реабілітації у цих хворих досягає 50% [14, 15] .

Відсутність нормалізації амплітуди рухів може бути пов'язана із складним клінічним перебігом травми, важким ушкодженням зв'язково- сухожилкового апарату, неповним анатомічним співпадінням (конгруентністю суглобів). В таких випадках метою фізичною терапії є якнайповніше покращення якості життя пацієнта, нормалізацію виконання побутових функцій [6, 17].

На жаль, недосконаліть реабілітаційної системи в Україні призводить до того, що повноцінну реабілітацію під час іммобілізації кісток внаслідок переломів (яка могла б прискорити темп функціонального одужання) пацієнти проходять відносно зрідка, особливо якщо перебувають в цей період не на стаціонарному лікуванні. Тому фізичний терапевт часто вперше контактує з пацієнтом саме після зняття гіпсу, корегуючи постіммобілізаційний синдром у вигляді контрактури суглобів, атрофії м'язів, тощо.

Фізичний терапевт є саме тим фахівцем, який відповідає за повноцінне відновлення функції і, наряду із травматологом, в значній мірі визначає віддалені наслідки травм кісток в рамках не тільки можливості функціонального відновлення, але й повноцінності активності та участі осіб (як основних критеріїв нормальної життєдіяльності за Міжнародною класифікацією функціонування (МКФ)) осіб, які перенесли травму верхніх кінцівок. Тому створення та впровадження в практичну діяльність нових методик ФТ з позицій відновлення компонентів нормальної життєдіяльності – структури, функції, активності, участі – залишається невирішеним питанням реабілітації пацієнтів з травмами ПЗС.

Висновки. Травма кісток передпліччя призводить до вираженого порушення якості життя та соціального функціонування внаслідок обмеження функціональних можливостей передпліччя та кисті. Тому обґрунтованим є функціональний підхід до створення програми фізичної терапії, що дозволяє ліквідувати регіональну посттравматичних контрактуру, що виникла в результаті тривалої іммобілізації ПЗС, пов'язану з акінезією рухового сегмента верхньої; зменшити регіональний набряк, пов'язаний з запаленням, акінезією, загальною реакцією судин на травму, і; покращує силу та спритність рухів кисті та пальців. Це дозволяє мінімізувати можливість виникнення віддалених ускладнень, відновити працездатність в найкоротші терміни, що має важливе соціально-економічне значення не тільки для пацієнта, але і для держави в цілому.

Перспективи подальших досліджень полягають у практичному визначенні впливу розробленої програми фізичної терапії на показники якості життя пацієнтів з постіммобілізаційною контрактурою ПЗС.

References

1. Abramov VV, Kanyuka EV, Nekhanevych OB. Analyz struktury povrezhdenyy u patsyentov s zastarelymy travmamy dystal'nykh otdelov verkhnykh konechnostey [Analysis of the damage structure in patients with chronic injuries of the distal upper extremities]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny.* 2014; 3(111): 101-5. [Russian]
2. Kılıç S, Adıyaman S, Sezer F, Cantürk G. Upper Extremity Injuries Due to Work Accidents in Work Accident Disability Assessments: Three Case Reports. *The Bulletin of Legal Medicine.* 2017; 22(1): 72-5. DOI: 10.17986/blm.2017127145
3. Naumenko LYu, Ipatov AV, Zub TO, Mamet'yev AO. Stan invalidnosti vnaslidok travm verkhn'oyi kintsivky v Ukrayini za 2017 rik [Disability due to upper extremity injuries in Ukraine in 2017]. *Travma*. 2018; 19(4): 9-14. [Ukrainian]. DOI: 10.22141/1608-1706.4.19.2018.142100
4. Sabapaty SR. Treatment of mutilating hand injurues: An international perspective. *Hand Clinics.* 2016; 32(4): 435-602. DOI: 10.1016/S0749-0712(16)30091-9
5. Mayland EC, Hay-Smith EJ, Treharne GJ. Recovery-related anxiety and disability following upper limb injury: the importance of context. *Disabil Rehabil*. 2015; 37(19): 1753-9. DOI: 10.3109/09638288.2014.976719
6. Mukin VM. *Fizychna reabilitatsiya v travmatolohiyi* [Physical rehabilitation in traumatology]. Monohrafiya. L'viv: LDUFK; 2015. [Ukrainian]
7. Zhelyeznyy OD, Zasik HB, Mukhin VM, Sklyarova NO. Fizioterapiya v fizychniy reabilitatsiyi khvorykh iz naslidkamy travm nyzhnikh kintsivok v zhytomyrs'kykh likuval'no-vidnovnykh zakladakh [Physiotherapy in the physical rehabilitation of patients with consequences of lower extremity injuries in medical-rehabilitation institutions of Zhytomyr]. *Pedahohika, psykholohiya ta medyko-biolohichni problemy fizychnoho vykhovannya i sportu.* 2015; 2: 26-33. [Ukrainian]
8. Golubeva M. Pryntsypy mistsevoho zastosuvannya fitopreparativ pry sportyvnykh travmakh [The principles of local use of herbal remedies for sports injuries]. *Pedahohika, psykholohiya ta medyko-biolohichni problemy fizychnoho vykhovannya i sportu*. 2009; 9: 32-5. [Ukrainian]
9. *Patent 134145 Ukraine*, MPK A61F 7/02. Sposib kompleksnoyi reabilitatsiyi khvorykh z kontrakturamy promenevozapyastkovykh suhlobiv pislya znyattya immobilizatsiyi [Method for complex rehabilitation of patients with wrist joints

contractures after immobilization removal] / Byrchak VM, Duma ZV. (UA); zayavnik i vlasnik patentu DVNZ "Prykarpatskyy natsionalnyy universytet imeni Vasylya Stefanyka" (UA). № u201808710; zayavl. 14.08.2018 ; opubl. 10.05.2019, Byul. № 9. [Ukrainian]

10. Boychuk T, Golubeva M, Levandovskyy O, Voychyshyn L. *Osnovy diahnostychnykh doslidzhen u fizychniy reabilitatsiyi* [Fundamentals of diagnostic research and physical rehabilitation]. Lviv: ZUKTS; 2010. [Ukrainian]
11. Belova AN, Shchepetov ON. *Shkaly, testy i oprosniki v meditsinskoy reabilitatsii* [Scales, tests and questionnaires in medical rehabilitation]. M: Antidor; 2002. [Russian]
12. Wade DT. Measurement in neurological rehabilitation. *Curr Opin Neurol Neurosurg.* 1992; 5(5): 682-6.
13. Aravitska M, Lazaryeva O. Pryntsypy stvorennya ta vyznachennya efektyvnosti systemy zakhodiv dlya podolannya reabilitatsiynoho non-komplayensu patsiyentiv z ozhyrinnyam [Principles of creating and determining the effectiveness of a system of measures to overcome the rehabilitation non-compliance of obese patients]. *Sportyvna medytsyna i fizychna reabilitatsiya.* 2019; 2: 51-8. [Ukrainian]. https://doi.org/10.32652/spmed.2019.2.51-58
14. Bilins'kyy PI, Drobotun OV, Palamar DI, Tykhonov OA, Kravchenya DV. Do pytannya likuvannya perelomiv promenevoyi kistky v typovomu mistsi [The Issue of Treatment of Common Distal Radius Fractures]. *Travma.* 2016; 17(6): 20-4. [Ukrainian]. DOI: 10.22141/1608-1706.6.17.2016.88613
15. Kanyuka YeV, Abramov VV, Nekhanevych OB. Aktualnist' zastosuvannya zasobiv fizychnoyi reabilitatsiyi u vidnovnomu likuvanni khvorykh ta invalidiv z travmamy verkhnikh kintsivok (ohlyady literatury) [The relevance of the use of physical rehabilitation in the rehabilitation treatment of patients and disabled people with injuries of the upper limbs (literature review)]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny.* 2014; 1(106); 11-6. [Ukrainian]
16. Valeyev MM, Biktasheva EM. Rannyaya razrabotka luchezapyastnogo sustava pri zakrytom perelome distalnogo metaepifiza luchevoy kosti [Early development of the wrist joint with a closed fracture of the distal radial metaepiphysis]. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya.* 2017; 16 (4): 216-8. [Ukrainian]. DOI: 10.18821/1681-3456-2017-16-4-216-218
17. Hertsyk A. *Teoretyko-metodychni osnovy fizychnoyi reabilitatsiyi/ fizychnoyi terapiyi pry porushennyakh diyal'nosti oporno-rukhovoho aparatu* [Theoretical and methodological foundations of physical rehabilitation / physical therapy for disorders of the musculoskeletal system]. Lviv: LDUFK; 2018. [Ukrainian]

УДК 616-001.5+615.8

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ ЛУЧЕЗАПЯСТНОГО СУСТАВА ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРОГРАММЫ ФИЗИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ПОСТИММОБИЛИЗАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ РЕАБИЛИТАЦИИ

Бирчак В. М.

Резюме. Широкое распространение травм верхней конечности, сложная анатомия и повышенные требования к координации и тонким движениям требуют длительной реабилитации и определения новых подходов к проведению физической терапии при их травматических повреждениях.

Цель – определение эффективности программы физической терапии по динамике показателей структуры и функции у больных с посттравматической контрактурой лучезапястного сустава.

Обследовано 56 человек с постиммобилизационной контрактурой лучезапястного сустава. Они были разделены на две группы: контрольную (занимались согласно принципам поликлинической реабилитации) и группу сравнения (занимались по разработанной программе физической терапии – авторская комбинация теплого влажного компресса в сочетании с постизометрической релаксации мышц предплечья и кисти; массаж кисти, лучезапястного сустава, предплечья, плеча функциональная тренировка предплечья, кисти, лечение положением с помощью динамических ортезов; кинезиологическое тейпирование). Эффективность программы оценивали в динамике сравнения состояния здоровой и травмированной руки по результатам определения интенсивности болевого синдрома, амплитуды движений в лучезапястном суставе, обхватных размеров, кистевой динамометрии, теста с колышками и девятью отверстиями (Nine-hole peg test).

Посттравматический постиммобилизационный синдром лучезапястного сустава характеризовался ухудшением показателей структуры и функции: болью в покое и при движении, отеком кисти, лучезапястного сустава, предплечья, контрактурой лучезапястного сустава, снижением силы кисти, ухудшением ловкости движений пальцев.

Внедрение разработанной программы физической терапии улучшало состояние пациентов по всем исследуемым параметрам статистически значимо лучше ($p < 0,05$), чем общая поликлиническая программа.

Травма костей предплечья приводит к выраженному нарушению качества жизни и социального функционирования вследствие ограничения функциональных возможностей предплечья и кисти. Разработанная программа физической терапии позволяет минимизировать возможность возникновения отдаленных

осложнений, восстановить работоспособность в кратчайшие сроки, что имеет важное социально-экономическое значение для пациента и для государства в целом.

Ключевые слова: перелом, лучезапястный сустав, физическая терапия.

UDC 616-001.5+615.8

The Influence of the Physical Therapy Program in the Post-Immobilization Period of Rehabilitation on the Dynamics of the Parameters of the Structure and Function of the Wrist Joint

Byrchak V. M.

Abstract. Widespread injuries of the upper limb, complex anatomy, and great demands on coordination and subtle movements require long-term rehabilitation and the definition of new approaches to physical therapy for their traumatic injuries.

The purpose of the study was to determine the effectiveness of the physical therapy program by the dynamics of indicators of structure and function in patients with post-traumatic wrist joint contracture.

Material and methods. 56 people with post-immobilization contracture of the wrist joint were examined. Patients were divided into two groups: a comparison group (29 people), in which a rehabilitation program was conducted according to the principles of outpatient rehabilitation (massage, kinesitherapy, the use of preformed physical factors). The main group (27 people) consisted of people undergoing rehabilitation according to the developed physical therapy program. The developed program lasted 2 months, and was introduced during the outpatient rehabilitation phase and consisted of the following components: The author's combination of a warm moist compress in combination with post-isometric relaxation of the muscles of the forearm and hand; Massage of the wrist, wrist joint, forearm, shoulder; Kinesitherapy: functional training of the muscles of the forearm, wrist; Position treatment using individual dynamic orthoses for the wrist joint; Kinesio taping of the forearm and wrist.

Results and discussion. The effectiveness of the program was evaluated in the dynamics comparing the state of a healthy and injured arm according to the results of determining the intensity of the pain syndrome, the amplitude of movements in the wrist joint, girth sizes, wrist dynamometry, a Nine-hole peg test. The post-traumatic post-immobilization syndrome of the wrist joint was characterized by a deterioration in the indicators of structure and function: pain at rest and during movement, swelling of the hand, wrist joint, forearm, contracture of the wrist joint, decreased hand strength, worsening dexterity of finger movements.

The introduction of the developed physical therapy program improved the condition of patients in all studied parameters statistically significantly better ($p < 0.05$) than the general outpatient program.

Conclusion. An injury to the bones of the forearm leads to a pronounced violation of the quality of life and social functioning due to the limited functionality of the forearm and hand. The developed physical therapy program allows us to minimize the possibility of long-term complications, to restore working capacity in the shortest possible time, which has important socio-economic importance for the patient and for the state.

Keywords: fracture, wrist joint, physical therapy.

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.

Стаття надійшла 11.03.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.351
УДК 61:796.015.6

Гузій О. В.[1], Романчук О. П.[2], Магльований А. В.[3]

СЕНСОМОТОРНІ ПОКАЗНИКИ ЯК КРИТЕРІЇ ВПЛИВУ ІНТЕНСИВНИХ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ НА ОРГАНІЗМ СПОРТСМЕНА

[1]Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського, Україна
[2] Одеський медичний інститут Міжнародного гуманітарного університету, Україна
[3] Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна
o.guzij@gmail.com

Дослідження сенсомоторної функції використовують для оцінки функціонального стану центральної нервової системи, сенсорної чутливості, розвитку моторики, психофізіологічних і нейрофізіологічних параметрів функціонування головного мозку.

Мета – визначити показники сенсомоторної функції високо- кваліфікованих спортсменів, які є інформативними щодо впливу фізичних навантажень та відновлення організму після них.

Для реалізації мети використовувався комп'ютерний вимірювач рухів (КВР), обстеження з застосуванням якого проводилось перед тренуванням ($К_1$), одразу після нього ($К_2$), а також наступного після тренування ранку ($К_3$).

Обстеження висококваліфікованих спортсменів різних видів спорту показало, що до інформативних показників сенсомоторної функції, пов'язаних з впливом інтенсивних фізичних навантажень, в першу чергу, можна віднести показники, які, на нашу думку, характеризують слідові ефекти виконання тренувальних фізичних навантажень – реакцію на зоровий об'єкт, швидкість виконання дії, які є фізіологічними властивостями, що забезпечують ефективність спортивної діяльності, особливо в ациклічних видах спорту. Тим більше, що у періоді відновлення ($К_3$) більшість показників повертаються до вихідного рівня, або мають чітко виражену тенденцію до цього.

Більшої уваги в цьому плані заслуговує параметр перемикання центральних установок (с), який характеризує центральний механізм регуляції, а саме перемикання в префронтальній зоні кори головного мозку, яка відповідальна за увагу. В той же час збільшення у часі цього параметра свідчить про погіршення можливостей модифікації виконуваних дій та погіршення рухової адаптації спортсменів. Найбільш інформативним даний показник може бути у визначенні перевтоми.

Показано, що параметр перемикання центральних установок (с) при виконанні тесту правою рукою 2,04 (1,21; 3,77), на наступний після тренування ранок значно відрізняється від вихідних значень 1,62 (1,07; 3,08), (p <0,05), його значень після тренувального навантаження 1,57 (1,13; 3,36), (p <0,05), а також значень, отриманих при тестуванні лівою рукою 1,67 (1,24; 2,35), (p <0,05).

Можна припустити, що показник перемикання центральних установок є найбільш інформативним. Він характеризує механізми регуляції в префронтальної зоні кори головного мозку, а також сигналізує про погіршення рухової адаптації спортсменів.

Ключові слова: спортсмени, нейрофізіологічні параметри, сенсомоторна функція, перемикання центральних установок.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконувалося відповідно до плану науково-дослідної роботи Львівського державного університету фізичної культури «Застосування неінвазивних методів аналізу функціонального стану організму спортсменів» та «Теоретико-методичні основи фізичної реабілітації неповносправних з порушенням діяльності опорно-рухового апарату та дихальної системи», 2016 -2020 рр.

Вступ. Визначення сенсомоторної функції є перспективним напрямком дослідження психофізіологічних особливостей організму. Багато вітчизняних та зарубіжних вчених використовують діагностику сенсомоторної функції для вивчення когнітивних процесів [1, 2, 3], оцінки функціонального стану центральної нервової системи (ЦНС) [4], сенсорної чутливості [5], розвитку моторики, психофізіологічних і нейрофізіологічних параметрів функціонування головного мозку [6]. Завдяки своїй простоті і інформативності, сенсомоторні тести все частіше використовуються в діагностиці порушень психофізичного розвитку дітей, при захворюваннях і травмах ЦНС, а також у спортсменів [7, 8].

Дослідження функціональних можливостей центральної нервової системи з урахуванням швидкості і влучності виконання сенсомоторних тестів дозволяє виявити функціональні зрушення в умовах мінливої аферентації [9].

Загальною структурною схемою організації сенсомоторних процесів є рефлекторне кільце [10]. Сенсорна інформація, яка прямує від аналізаторів, здійснює запуск, регуляцію і контроль рухів. Крім того, в процесі безпосереднього виконання рухів вони коригуються з урахуванням нової сенсорної інформації. Координація сенсорних і моторних компонентів рухового акту – найважливіша умова функціонування сенсорних систем [11].

При цьому відбувається складна взаємодія висхідного потоку збуджень з керуючими імпульсами із мовленнєвих відділів кори головного мозку, які можуть вибірково посилювати або пригноблювати роботу окремих нервових структур, приймаючи на себе роль вищого акцептора результату дії і визначаючи складну динаміку психофізіологічного процесу як в його аферентній і центральній частині, так і в ділянці низхідних ефекторних систем [12, 13].

Сенсомоторні реакції в першу чергу характеризуються таким психофізіологічним поняттям, як «час реакції», під яким звично розуміють інтервал часу між появою сигналу і реакцією відповіді.

Це комплексне утворення, яке визначається сумарною сукупністю таких елементів [14]:

- швидкість збудження рецептора і посилання імпульсу в відповідний центр чуттєвості;
- швидкість переробки сигналу в ЦНС;
- швидкість прийняття рішення про реагування на сигнал;
- швидкість передачі сигналу до початку дій по еферентних волокнах;
- швидкість розвитку збудження в м'язі і подолання інерції тіла або його окремої ланки.

З огляду на відомі методи визначення властивостей ЦНС, всі вони базуються на активних діях на сферу умовно-рефлекторної діяльності або через зміну рівня мотивації, або через штучну зміну збудливості ЦНС при введенні медичних препаратів, або шляхом зміни сили використовуваних подразників, порядку їх використання, зміни їх просторово-часових характеристик, або шляхом оцінки швидкості реагування на гальмівні і збуджуючі сигнали.

Відтворення усіх перерахованих способів в практиці експрес-діагностики основних властивостей нервової системи людини або повністю виключено, або надзвичайно трудомістко, тому упродовж багатьох років ведуться пошуки досить простих, але об'єктивних тестів визначення основних властивостей ЦНС – сили і функціональної рухливості нервових процесів, балансу збудливо-гальмівних процесів [11].

Мета дослідження – визначити показники сенсомоторної функції висококваліфікованих спортсменів, які є інформативними щодо впливу фізичних навантажень та відновлення організму після них.

Матеріал та методи дослідження. Алгоритм нашого обстеження передбачав дослідження рутинних фізіологічних параметрів та показників, які засвідчують зміни сенсомоторної системи за впливу інтенсивних фізичних навантажень, а також у період відновлення після них. Для дослідження сенсомоторної системи використовувався комп'ютерний вимірювач рухів (КВР) [14, 15], обстеження з застосуванням якого проводилось перед тренуванням ($К_1$), одразу після нього ($К_2$), а також наступного після тренування ранку ($К_3$).

Згідно даного алгоритму з використанням КВР були обстежені 202 висококваліфікованих спортсмена чоловічої статі віком 22,6±2,8 років. Стаж занять спортом складав 10,3±3,1 роки. З урахуванням рівня спортивної майстерності спортсмени розподілились наступним чином: 69 – кандидати в майстри спорту, 70 – майстри спорту, 54 – майстри спорту міжнародного класу, 9 – заслужені майстри спорту. В нашому дослідженні приймали участь висококваліфіковані спортсмени ациклічних видів спорту, а саме різних видів одноборств (карате, тхеквондо, кікбоксінг, бокс) та ігор (водне поло, футбол). Дослідження проводились за впливу різних за спрямованістю інтенсивних фізичних навантажень, які виконувались у підготовчому, передзмагальному та змагальному періодах річного тренувального циклу спортсменами різних видів спорту.

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.

За допомогою КВР-3 за результатами виконання трьох простих рухових тестів (**рис. 1-3**), які виконуються правою та лівою рукою, 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), а також коефіцієнт моторної асиметрії управління рухами [15].

Методика першого тесту полягає у виконанні поворотів важеля в горизонтальній площині вправо-вліво в діапазоні, позначеному світловими маркерами. Випробовуваному пропонують рухати важіль між двома світлодіодами, які світяться, з максимально можливою швидкістю і з максимально можливою точністю. У цьому ж тесті перед обстежуваним ставиться завдання екстреної перебудови рухової установки, коли змінюється пара світлодіодів, що світяться. Умови першого тесту найбільш оптимальні для реалізації зорово контрольованих рухів. Перша фаза руху (балістична) реалізується без участі систем зворотного зв'язку за рахунок включення механізмів збудження (250-300 мс). Друга фаза – коригування руху і точна підгонка курсору до цілі – здійснюється з урахуванням інформації, що поступає каналами зворотного зв'язку (кінестетичному і зоровому) за рахунок гальмівних механізмів.

При цьому відбувається запис кінематограми (**рис. 1**). За даними кінематограми розраховуються параметри: ТЦР, ПЦУ, ЧРЕ, ЧРФ, ПКФ, ПКЕ та ПР.

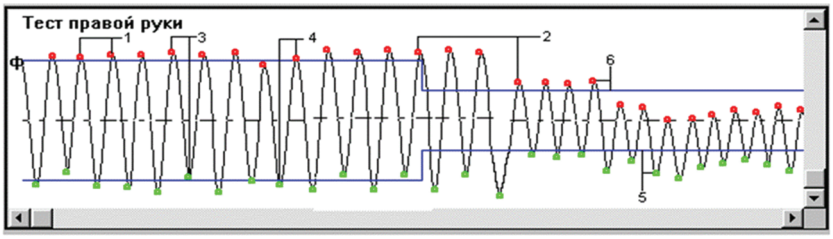

Рис. 1. Кінематограма 1 тесту, де:
1 – ТЦР, 2 – ПЦУ, 3 – ЧРФ, 4 – ЧРЕ, 5 – ПКФ, 6 – ПКЕ

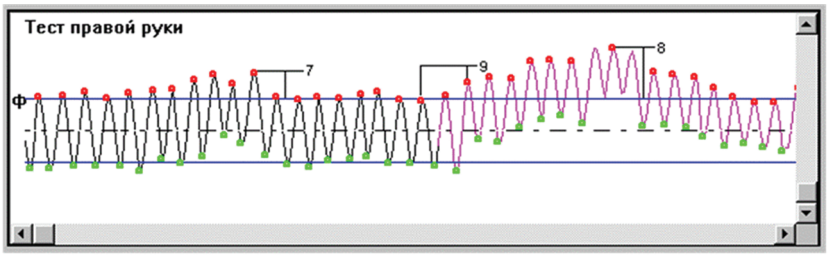

Рис. 2. Кінематограма 2 тесту, де:
7 – БЕФв, 8 – БЕФ, 9 – КРП

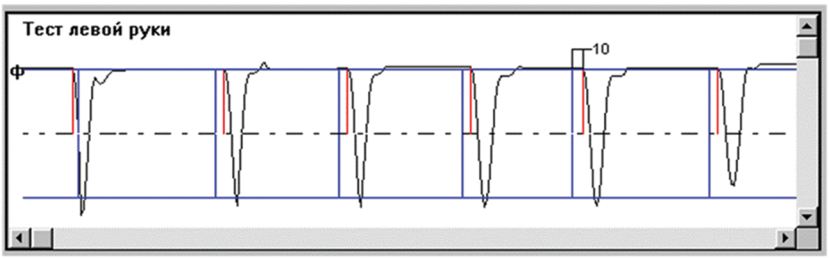

Рис. 3. Кінематограма 3 тесту, де:
10 – ЧРС (ЧРЗ)

Структура рухів, що реалізуються при основних тестах на КВР, носить ритмічний характер, у зв'язку з чим плавність руху (ПР) оцінюється на основі співвідношення гармонік спектру Фур'є, як частка основної гармоніки у відсотках. Чим більшою є частка основної частоти, тим вища ПР. Низька ПР свідчить про неврівноваженість збудливо-гальмівних процесів (може спостерігатися, наприклад, при неврозах, недорозвиненні лобових доль, ДЦП). Нерівномірність руху однієї руки може бути ознакою порушень в протилежній півкулі мозку. В той же час показник перемикання центральних установок (ПЦУ) тісно пов'язаний із функцією уваги, за яку відповідальна префронтальна зона кори головного мозку. Крім того, цей показник свідчить про здатність індивідуума модифікувати просторово-часові характеристики, вже здійснюваної дії при раптовій зміні сигналів із зовнішнього середовища або рухової адаптації індивідуума до нових сигналів.

Другий тест призначений для оцінки рухової діяльності при знятті зорового контролю. Під час першої частини цього тесту виконуються рухи в таких же умовах, що й у першому тесті, а потім, після сигналу, рухи продовжуються із заплющеними очима. Успішне виконання даного тесту вимагає реалізації короткотермінової рухової пам'яті або переходу на пропріоцептивний контур керування рухами. У тесті на виконання руху заданої амплітуди із заплющеними очима оцінюється моторна пам'ять за величиною зміщень граничних положень важеля при роботі із заплющеними очима у порівнянні з цим же показником за останні 10 с. режиму роботи із зоровим контролем. Негативні значення цієї величини вказують на переважання флексорів, позитивні – на переважання екстензорної фази руху (**рис. 2**).

Третій тест розроблений для виміру латентного періоду простої рухової реакції на світловий (спалах світлодіода на панелі) і звуковий (клацання динаміка) подразники. У відповідь на стимул досліджуваний повинен зробити максимально швидке зміщення важеля з довільною амплітудою і

повернути курсор в початкове положення. Особливість цього виміру полягає в тому, що реакція організується не у вигляді простого замикання кнопки, а у вигляді зрушення важеля з позначеної мітки (**рис. 3**).

З урахуванням даних тестування розраховується коефіцієнт моторної асиметрії (КА). КА більший 10% свідчить про праворукість, а менше -10% - про ліворукість, проміжні значення оцінюються як дворукість (амбідекстри) [10]. Перевищення КА 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.

Результати дослідження та їх обговорення. Під час дослідження, в першу чергу, було проведено аналіз антропометричних параметрів визначених згідно відомих методик [16], результати яких представлені у **таблиці 1**.

Таблиця 1 - Пересічні значення антропометричних вимірів дослідженої групи спортсменів, M (Q_1; Q_3)

Показник	Значення
Маса тіла, кг	72,0 (62,0; 82,0)
Довжина тіла, см	179,0 (170,0; 185,0)
ІМТ, кг/м^2	22,5 (20,9; 25,2)
Площа тіла, м^2	1,92 (1,74; 2,04)
Обвід грудної клітки (спокій), см	96,0 (91,0; 101,0)
Екскурсія, см	7,0 (5,0; 8,0)
Обвід черева, см	78,0 (74,0; 86,5)
Обвід стегна, см	52,0 (48,0; 56,5)
СІ, %	64,4 (59,5; 68,9)
ЖЄЛ, мл	4800 (4400; 5600)
ЖІ, мл/кг	67,9 (61,9; 73,1)
належна ЖЄЛ, мл	4438,3 (4214,7; 4636,6)
Приріст ЖЄЛ, %	10,1 (2,0; 21,1)
Вміст жиру, %	11,8 (8,7; 18,1)

З огляду на отримані антропометричні показники слід зазначити достатньо високий рівень фізичного розвитку висококваліфікованих спортсменів за всіма параметрами. Проте, у низки з них можна прогнозувати наявність надмірної маси тіла, що визначається показниками ІМТ (Q_3) – 25,2, кг/м^2 та вмісту жиру (Q_3) – 18,1%, що є надмірним для чоловіків. Останнє можна пояснити низкою обстежень у підготовчому періоді тренувального циклу, коли спортсмени повертаються до активних тренувань після відпочинку.

Доповнюють отримані дані результати рутинних вимірювань серцево-судинної системи та визначення різних інтегральних показників стану організму спортсменів, які розраховувались за відомими формулами (**табл. 2**).

Таблиця 2 - Пересічні значення рутинних вимірів показників серцево-судинної системи та інтегральних індексів дослідженої групи спортсменів, M (Q_1; Q_3)

Показник	Значення
ЧСС, хв.$^{-1}$	60 (54; 66)
АТС, мм рт.ст.	120 (110; 130)
АТД, мм рт.ст.	70 (64; 80)
ЧД, хв.$^{-1}$	15 (11; 17)
ІК, у.о.	-0,19 (-0,35; -0,05)
ІР, у.о.	71,8 (64,6; 81,8)
Адаптаційний потенціал Баєвського, у.о.	2,02 (1,87; 2,25)
РФС за Пироговою, у.о.	0,746 (0,672; 0,822)

Тобто, з урахуванням відомих даних пересічний функціональний стан кардіореспіраторної системи висококваліфікованих спортсменів можна охарактеризувати як високий та вище середнього рівнів.

У **табл. 3** представлені результати дослідження сенсомоторної функції спортсменів до ($К_1$), після ($К_2$) та наступного після тренування ранку ($К_3$).

Як видно з результатів, після інтенсивного фізичного навантаження ($К_2$) в цілому по групі обстежених спортсменів відбувається декілька значущих змін показників сенсомоторної функції, які стосуються ТЦР (с) правою та лівою руками з 0,41 (0,34; 0,49) та 0,41 (0,35; 0,52) до 0,37 (0,32; 0,43) та 0,38 (0,33; 0,43), відповідно ($p<0,01$), пов'язаних з нею ЧРФ (с) та ЧРЕ (с) правою та лівою руками ($p<0,01$), а також ЧРС (с) правою та лівою руками з 0,16 (0,14; 0,18) та 0,15 (0,13; 0,17) до 0,15 (0,13; 0,16) та 0,14 (0,13; 0,16), ($p<0,05$) та ($p<0,05$), відповідно. При цьому всі інші показники або не змінюються, або змінюються не значуще.

Наступного після тренування ранку ($К_3$), коли відбуваються процеси відновлення після інтенсивного фізичного навантаження всі змінені параметри мають зворотну тенденцію. Тобто, наближаються в тому або іншому ступені до вихідних ($К_1$). Проте, за їх значеннями можна припустити, що швидкість їх повернення різна. Це є підтвердженням теорії функціональної асиметрії, яка вивчається багатьма дослідниками і враховується в методиках тренування на всіх етапах навчально-тренувального процесу спортсменів [17, 18].

Осторонь від усіх показників знаходиться параметр ПЦУ (с) правою рукою 2,04 (1,21; 3,77), який наступного після тренування ранку значуще відрізняється від вихідних значень 1,62 (1,07; 3,08),

(p<0,05) та значень після тренувального навантаження 1,57 (1,13; 3,36), (p<0,05), а також значень цього параметру, отриманого при тестуванні лівою рукою 1,67 (1,24; 2,35), (p<0,05). Останнє погоджується з даними, отриманими при дослідженні іншими фахівцями, які присвячені вивченню сенсомоторних реакцій кваліфікованих спортсменів та засвідчують, що існує зв'язок між ними та трофотропними і ерготропними процесами, які забезпечують підтримання гомеостатичної рівноваги і мобілізацію пристосувальних до умов середовища механізмів [12, 20]. Отримані нами результати підтверджують асиметрію збудливо-гальмівних процесів у великих півкулях головного мозку, а саме в префронтальних зонах кори [21], що свідчить про відмінності перебігу трофотропних та ерготропних процесів у організмі спортсменів у період відновлення.

Таблиця 3 - Зміни пересічних значень показників сенсомоторної функції дослідженої групи спортсменів, M (Q_1; Q_3)

Показник	Сторона	Значення		
		$К_1$	$К_2$	$К_3$
ТЦР, с	Л	0,41 (0,35; 0,52)	0,38 (0,33; 0,43) **	0,40 (0,34; 0,46) #
	П	0,41 (0,34; 0,49)	0,37 (0,32; 0,43) **	0,38 (0,34; 0,45) #
ПЦУ, с	Л	1,62 (1,15; 2,42)	1,49 (1,07; 2,29)	1,67 (1,24; 2,35)
	П	1,62 (1,07; 3,08)	1,57 (1,13; 3,36)	2,04 (1,21; 3,77) *#
ЧРФ, с	Л	0,21 (0,17; 0,26)	0,19 (0,16; 0,21) **	0,20 (0,17; 0,23)
	П	0,21 (0,17; 0,26)	0,19 (0,16; 0,22) **	0,20 (0,17; 0,23)
ЧРЕ, с	Л	0,21 (0,17; 0,25)	0,18 (0,16; 0,21) **	0,19 (0,17; 0,22) *
	П	0,21 (0,17; 0,25)	0,19 (0,16; 0,22) **	0,19 (0,17; 0,22) *
КРП, с	Л	1,49 (0,33; 6,43)	1,49 (0,33; 5,28)	1,52 (0,53; 3,96)
	П	1,38 (0,38; 4,51)	1,65 (0,41; 5,31)	1,63 (0,61; 5,06)
ЧРС, с	Л	0,15 (0,13; 0,17)	0,14 (0,13; 0,16) *	0,15 (0,13; 0,17)
	П	0,16 (0,14; 0,18)	0,15 (0,13; 0,16) *	0,15 (0,14; 0,17)
ЧРЗ, с	Л	0,15 (0,13; 0,17)	0,15 (0,13; 0,17)	0,14 (0,13; 0,16)
	П	0,15 (0,13; 0,17)	0,15 (0,13; 0,17)	0,15 (0,13; 0,16)
ПКФ,	Л	3,05 (2,46; 4,25)	3,42 (2,53; 4,43)	2,87 (2,33; 3,92)
	П	3,34 (2,23; 4,20)	2,99 (2,49; 4,17)	2,68 (2,20; 3,95)
ПКЕ,	Л	3,56 (2,34; 5,06)	3,21 (2,34; 5,22)	3,19 (2,35; 4,64)
	П	2,76 (1,98; 3,77)	2,76 (2,20; 3,40)	2,78 (1,95; 3,61)
ПР, %	Л	67,3 (28,9; 86,9)	44,8 (19,0; 84,6)	52,4 (23,2; 85,4)
	П	34,6 (22,7; 83,5)	44,5 (27,7; 84,9)	39,8 (19,3; 72,9)
БЕФВ,	Л	2,59 (-3,82; 8,04)	2,66 (-5,61; 8,32)	2,87 (-2,83; 8,13)
	П	3,14 (-2,33; 8,50)	1,06 (-4,10; 6,29)	1,89 (-2,70; 7,88)
БЕФ,	Л	-4,44 (-15,71; 8,00)	-3,68 (-23,75; 8,02)	0,05 (-18,16; 8,57)
	П	1,91 (-14,66; 12,81)	-2,17 (-14,06; 8,29)	-0,75 (-15,19; 10,75)
КА,		8,71 (-6,72; 18,60)	5,32 (-6,12; 19,34)	8,65 (-7,20; 19,93)

Примітки: * - p< 0,05; ** - p < 0,01 між $К_2$ і $К_3$ з $К_1$. # - p< 0,05; між $К_3$ з $К_2$.

Тобто, обстеження висококваліфікованих спортсменів різних видів спорту показало, що до інформативних показників сенсомоторної функції, пов'язаних з впливом інтенсивних фізичних навантажень, в першу чергу, можна віднести показники, які, на нашу думку, характеризують слідові ефекти виконання тренувальних фізичних навантажень – реакцію на зоровий об'єкт, швидкість виконання дії, які є фізіологічними властивостями, що забезпечують ефективність спортивної діяльності, особливо в ациклічних видах спорту. Тим більше, що у періоді відновлення ($К_3$) більшість показників повертаються до вихідного рівня, або мають чітко виражену тенденцію до цього.

Більшої уваги в цьому плані заслуговує параметр ПЦУ (с), який характеризує центральний механізм регуляції, а саме перемикання в префронтальній зоні кори головного мозку, яка відповідальна за увагу. В той же час збільшення у часі цього параметра свідчить про погіршення можливостей модифікації виконуваних дій та погіршення рухової адаптації спортсменів. Найбільш інформативним даний показник може бути у визначенні перевтоми, адже на думку багатьох дослідників саме активність лівої півкулі мозку збільшується в станах тривоги і напруження, а також при адаптації до нових умов життя [10, 13].

Висновок. Дослідження показників сенсомоторної функції у висококваліфікованих спортсменів виявило, що найбільш інформативним є ПЦУ, який характеризує механізми регуляції в префронтальній зоні кори головного мозку, а також сигналізує про погіршення рухової адаптації спортсменів.

Перспективи подальших досліджень стосується аналізу у спортсменів з погіршенням перемикання центральних установок рухових дій функціонального стану організму спортсменів, а саме кардіореспіраторної системи, що може сприяти визначенню ранніх критеріїв розвитку перевтоми, перенапруження, перетренованості.

References

1. Bruno N, Battaglini PP. Integrating perception and action through cognitive neuropsychology (broadly conceived).*Cogn Neuropsychol*. 2008; 25: 879-90.
2. Chikurov AI, Fedorov VI, Voinich AL, Khudik SS. Directed asymmetric power action as effectivization factor in sprint coaching. *Journal of Physical Education and Sport*. 2016; 16 (4): 1287–92.
3. Mittly V, Németh Z, Berényi K, Mintál T. Mind Does Matter: The Psychological Effect of Ankle Injury in Sport. *J Psychol Psychother.* 2016; 6: 278. doi: 10.4172/2161-0487.1000278
4. 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]
5. 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]
6. Romanchuk AP. K Voprosu tipirovaniya sensomotornykh reaktsiy u sportsmenov [The question sensorimotor reactions typing in athletes]. *Vestnyk sportyvnoy nauky*. 2007; 2: 38–42. [Russian]
7. Romanchuk AP. Kontseptualnyie predposyilki sanogeneticheskogo monitoringa lits, zanimayuschihsya fizicheskoy kulturoy i sportom [Conceptual Preconditions of Sanogenetical Monitoring of Persons Engaged in Physical Culture and Sports]. *Theory and practice of physical culture*. 2003; 1: 50-3. [Russian]
8. Carello C, Wagman JB. Mutuality in the perception of affordances and the control of movement. *Adv Exp Med Biol*. 2009; 629: 273-92.
9. Kavalerskiy GM, Ternovoy KS, Bogachev VY, Romanchuk AP, Nikushkina NE, Lebedeva MA. Metodika ocenki funkcional''nogo sostojanija psihomotornoj reguljacii u bol''nyh so spinnomozgovoj travmoj [Methods assess the functional state of psychomotor regulation in patients with SCI]. *Journal of restorative medicine and rehabilitation*. 2012; 3: 12-5. [Russian]
10. Gutnik BI, Pankova NB, Karganov MYu, Nash D. Vzaimootnosheniya mezhdu inertsialnymi osobennostyami verkhnikh konechnostey i vremeni prostoy sensomotornoy reaktsiy u yunoshey i devushek 16-17 let. [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.
11. Bezrukih MM, Kiselev MF, Komarov GD, Kozlov AP, Kurneshova LE, Landa SB, 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.
12. 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]
13. Korobeynikov GV, Korobeinikova LG, Richok TM, MischenkoVS. 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]
14. Noskin LA, Krivosheeva VF, Kuchma VR, Rumyantseva AG, Noskin VA, Komarov GD, et al. *Pedagogicheskaya sanologiya* [Pedagogical sanology]. M: MIOO; 2005. 224 s. [Russian]
15. Pivovarov VV. The computerized motion meter. *Biomedical Engineering*. 2006; 40 (2): 74-7. doi: 10.1007/s10527-006-0046-2
16. Abramov VV, Klapchuk VV, Nekhanevych OB, et al. *Fizychna reabilitatsiya, sportyvna medytsyna* [Physical rehabilitation, sports medicine]. Dnipropetrovsk: Zhurfond; 2014. 456 p. [Ukrainian]
17. Vovkanych L, Dunets-Lesko A, Penchuk A, Kachmar P. Osoblyvosti sensomotornykh reaktsiy sportsmeniv riznykh sportyvnykh spesializatsiy [Features of sensorimotoricreactions of the atletes of diferent sports specialties]. *Physical activity health and sport.* 2015; 2(20): 17-26. [Ukrainian]
18. Khudik SS, Chikurov AI, Voynich AL, Radaeva SV. Funktsyonalnaya asymmetryya kak byologycheskyy fenomen, soputstvuyushchyy sportyvnomu rezultatu [Functional asymmetry as a biologigal phenomenon associated with athletic performance]. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta – Tomsk State University Journal.* 2017; 421: 193-202. [Russian]. DOI: 10.17223/15617793/421/29
19. Shutova SV, Muravyova IV. Sensomotornye reaktsyy kak kharakterystyka funktsyonalnogo sostoyanyya TsNS [Sensorimotor reactions as characteristics of functional state of CNS]. *Vestnyk TGU*. 2013; 18(5): 2831-40. [Russian]
20. 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.
21. Korobeynikov 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]

УДК 61:796.015.6

СЕНСОМОТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАК КРИТЕРИИ ВЛИЯНИЯ ИНТЕНСИВНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК НА ОРГАНИЗМ СПОРТСМЕНА

Гузий О. В., Романчук А. П., Магльованый А. В.

Резюме. Исследование сенсомоторной функции используют для оценки функционального состояния ЦНС, сенсорной чувствительности, развития моторики, психофизиологических и нейрофизиологических параметров функционирования головного мозга.

Цель - определить показатели сенсомоторной функции высоко- квалифицированных спортсменов, которые являются информативными в определении влияния физических нагрузок и восстановления организма после них.

Для достижения цели использовался компьютерный измеритель движений (КИД), обследование с применением которого проводилось перед тренировкой (К1), сразу после него (К2), а также следующим после тренировки утром (К3).

Обследование высококвалифицированных спортсменов различных видов спорта показало, что к информативным показателям сенсомоторной функции, связанных с воздействием интенсивных физических нагрузок, в первую очередь, следует отнести показатели, которые, по нашему мнению, характеризуют следовые эффекты выполнения тренировочных физических нагрузок – реакцию на зрительный объект, скорость выполнения движения, являющиеся физиологическими свойствами, обеспечивающими эффективность спортивной деятельности, особенно в ациклических видах спорта. Тем более, что в период восстановления (К3) большинство показателей возвращаются к исходному уровню, или имеют четко выраженную тенденцию к этому.

Большего внимания в этом плане заслуживает параметр ПЦУ (с), характеризующий центральный механизм регуляции, а точнее переключение в префронтальной зоне коры головного мозга, которая ответственна за внимание. В то же время увеличение во времени этого параметра свидетельствует об ухудшении возможностей модификации выполняемых действий и ухудшение двигательной адаптации спортсменов. Наиболее информативным данный показатель может быть в определении переутомления.

Показано, что параметр ПЦУ (с) при выполнении теста правой рукой 2,04 (1,21; 3,77), на следующее после тренировки утро значимо отличается от исходных значений 1,62 (1,07; 3,08), ($p<0,05$), его значений после тренировочной нагрузки 1,57 (1,13; 3,36), ($p<0,05$), а также значений, полученных при тестировании левой рукой 1,67 (1,24; 2,35), ($p<0,05$).

Можно предположить, что показатель ПЦУ является наиболее информативным. Он характеризует механизмы регуляции в префронтальной зоне коры головного мозга, а также сигнализирует об ухудшении двигательной адаптации спортсменов.

Ключевые слова: спортсмены, нейрофизиологические параметры, сенсомоторная функция, переключение центральных установок.

UDC 61:796.015.6

Sensorimotor Indicators as Criteria of the Intense Physical Loads Influence on the Athlete's Body

Guzii O. V., Romanchuk A. P., Mahlovanyy A. V.

Abstract. Studies of sensorimotor function are used to assess the functional state of the central nervous system, sensory sensitivity, development of motor skills, psychophysiological and neurophysiological parameters of brain functioning. The study of the functionality of the central nervous system, taking into account the speed and accuracy of performance of sensorimotor tests allows identifying functional shifts in conditions of variable afferentation.

The purpose of the article was to determine the indicators of the sensorimotor function of highly qualified athletes, which are informative about the influence of physical loads and recovery of the organism after it.

Material and methods. Tests before training (К1), immediately after exercise (К2), and the morning after exercise (К3) were carried out using the computerized motion meter (CMM). With the help of CMM-3, the results of three simple right and left hand movement tests were applied to determine 25 digital motion parameters: the duration of the movements cycle (DMC, sec), switching central settings (SCS, sec), implementation time of flexion and extension (ITF and ITE, sec), short-term motor memory (STMM, sec), response time to the sound stimulus (RTSS, sec), response time to the light stimulus (RTLS, sec), error correction of flexors and extensors (ECF and ECE, sec), smooth movement (SM, %), balance of extensors and flexors with and without visual control (BEVC, BFVC, BEWVC and BFWVC, %), and asymmetry factor motor control movements (Ass, %).

Results and discussion. Examination of highly skilled athletes of different sports showed that the informative indicators of sensorimotor function related to the influence of intense physical loads, in the first place, can be attributed to indices that, in our opinion, characterize the trace effects of training physical loads: reaction to visual object, the speed of action, which are physiological properties that ensure the effectiveness of sports activities, especially in acyclic sports. Moreover, during the recovery period (K_3), most indicators reveal returning to baseline or have a clear tendency to do so.

More attention in this regard deserves the switching central settings (sec), which characterizes the central mechanism of regulation, namely the switching in the prefrontal zone of the cerebral cortex, which is responsible for attention. At the same time, an increase in the time of this parameter indicates a worsening of the modification of the performed actions and a worsening of the motor adaptation of the athletes. These indices can be most informative indicators in the definition of overwork.

The study showed that the parameter switching central settings (sec) when performing the test with the right hand was 2.04 (1.21; 3.77), the morning after training the morning was significantly different from the initial values of 1.62 (1.07; 3.08), ($p < 0.05$), its values after the training load of 1.57 (1.13; 3.36), ($p < 0.05$), as well as the values obtained when testing with the left hand 1.67 (1.24; 2.35), ($p < 0.05$).

Conclusion. The obtained results allowed us to assume that the switching central settings is the most informative indicator. It characterizes the regulatory mechanisms in the prefrontal zone of the cerebral cortex, and signals the deterioration in the motor adaptation of athletes.

Keywords: athletes, neurophysiological parameters, sensorimotor function, switching of central settings.

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.

Стаття надійшла 19.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.359
УДК 616.12-008.331.1-085.825-053.6

Іванько О. Г., Михалюк Є. Л., Ляхова І. М., Підкова В. Я., Пузік С. Г., Товма А. В., Левченко Л. І.

МОЖЛИВОСТІ ТА ОБМЕЖЕННЯ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ПІДЛІТКІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Запорізький державний медичний університет, Україна

iog@ukr.net

Артеріальна гіпертензія в сучасних умовах зустрічається серед 15% підлітків віком 16-17 років, а за деякими даними кількість таких хворих може дорівнювати навіть 22%. Можна стверджувати, що захворюваності на артеріальну гіпертензію в контингенті молодих людей сприяють високі психоемоційні та інформаційні навантаження, нераціональне харчування зі споживанням надлишкової кількості кухарської солі, низька фізична активність, тютюнопаління і спадкова схильність.

Мета роботи - удосконалення засобів фізичної терапії підлітків у віці 16-17 років із щойно виявленою під час профілактичного огляду первинною артеріальною гіпертензією із урахуванням індивідуальних особливостей перебігу хвороби та її віддаленого прогнозу.

Впродовж 10 років за участю медичних працівників кафедр педіатричного та терапевтичного профілю Запорізького державного медичного університету, проведено дослідження артеріального тиску у понад 1700 студентів-першокурсників, з яких в подальшому формували клінічні групи спостережень. На етапі обов'язкового скринінгу усім підліткам офісно вимірювали артеріальний тиск з використанням методу Н.С. Короткова, проводилось добове моніторування артеріального тиску, холтерівське дослідження ЕКГ, лабораторні аналізи сечі та крові, ехокардіографію, сонографія нирок, надниркових, щитоподібної залози та офтальмоскопія очного дна. Визначався індекс маси тіла, фізична працездатність за допомогою велоергометричного субмаксимального тесту PWC_{170}. Програма фізичної терапії включала заняття на велотренажері 2 рази на тиждень по 50 хвилин протягом 7 місяців.

Встановлено, що при високо вірогідному розвитку несприятливих подій в найближчому майбутньому, а саме хронізації артеріальної гіпертензії та розвитку гіпертрофії лівого шлуночку, є доречним призначення засобів фізичної терапії у комбінації із медикаментозним лікуванням, наприклад, із препаратами – блокатором ангіотензину II – еналаприлом або блокатором кальцієвих каналів – амлодипіном, які сумісні з фізичними навантаженнями та навіть із заняттями спортом.

Використання здоров'язбережуючих технологій з урахуванням їх можливостей та обмежень створюють нові перспективи надання медичної допомоги підліткам з артеріальною гіпертензією за умов виконання програми фізичної терапії безпосередньо у навчальному закладі.

Ключові слова: підлітки, артеріальна гіпертензія, фізична терапія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету «Розробка нових підходів до медичної допомоги підліткам та особам молодого віку з артеріальною гіпертензією в умовах вищого навчального закладу», № державної реєстрації 0115U003874.

Вступ. Актуальність питання профілактики та лікування артеріальної гіпертензії у підлітків та молодих людей зумовлена досить високою частотою захворюваності на артеріальну гіпертензію (АГ) серед цього контингенту і в сучасних умовах зустрічається серед 15% підлітків віком 16-17 років, а за деякими даними кількість таких хворих може дорівнювати навіть 22% [1]. Можна стверджувати, що захворюваності на АГ в контингенті молодих людей сприяють високі психоемоційні та інформаційні навантаження, нераціональне харчування зі споживанням надлишкової кількості кухарської солі, низька фізична активність, тютюнопаління та ін. Серед чинників розвитку АГ не останнє місце посідає і спадкова схильність, яка криється в успадкуванні численних генетичних факторів патогенезу АГ [2]. Ще складнішим є той факт, що підлітки практично не звертаються за допомогою до лікарів, коли у них починають реєструватися високі цифри артеріального тиску (АТ) [3, 4]. Тому своєчасне лікування та профілактика ускладнень стають неможливими, в той час як хвороба прогресує і вже в молодому віці призводить до негативних наслідків

з ураженням органів-мішеней АГ, в першу чергу лівого шлуночка серця та, навіть, серцево-судинних катастроф [5]. Водночас існує низка проблем, пов'язаних з лікуванням АГ, а саме невизначені строки початку медикаментозного лікування, коли хвороба лише формується і ще не можна передбачити її наступний перебіг. Ситуація ускладнюється тим, що багато антигіпертензивних ліків можуть негативно впливати на розвиток підлітка. В певній мірі достатньо безпечними є рекомендації щодо засобів фізичної терапії АГ на підставах виконання фізичних динамічних аеробних вправ, які, як згодом було з'ясовано, суттєво знижують АТ у молодих осіб [6, 7]. Більш того, за даними Knowles G із співав. [8] підвищення рівня фізичної активності за допомогою впровадження аеробних динамічних тренувань може попереджати розвиток кардіоваскулярних ускладнень при АГ у дорослих. Ці засоби фізичної терапії були швидко сприйняті комерційними фітнес-центрами, проте у медичних закладах ще не привернули достатньої уваги. Окремим недостатньо вивченим питанням залишається можливість прогнозування результатів того чи іншого лікування при АГ у підлітків, що в певній мірі при його вирішенні може дати змогу більш ефективно організувати медичну допомогу підліткам з АГ.

Метою роботи стало удосконалення засобів фізичної терапії підлітків у віці 16-17 років із щойно виявленою під час профілактичного огляду первинною АГ із урахуванням індивідуальних особливостей перебігу хвороби та її віддаленого прогнозу.

Матеріал та методи дослідження. Впродовж 10 років (з 2008 по 2017 рік) за участю медичних працівників кафедр педіатричного та терапевтичного профілю Запорізького державного медичного університету, проведено дослідження АТ у понад 1700 студентів-першокурсників, з яких в подальшому формували клінічні групи спостережень.

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. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

На етапі обов'язкового скринінгу усім підліткам офісно вимірювали АТ з використанням методу Н.С. Короткова. За існуючими рекомендаціями [9, 10], особам, у яких цифри АТ дорівнювали або перевищували значення 120/70 мм рт.ст., продовжували офісні вимірювання АТ з інтервалом в 1-2 тижні. В групи подальшого спостереження були включені підлітки, у яких показники систолічного (САТ) та/або діастолічного АТ (ДАТ) перевищували показники 95-ої перцентилі згідно віку, статі та зросту [11].

Разом із вимірами АТ у підлітків, вивчали фактори ризику виникнення АГ з анамнезу та даних медичної амбулаторної карти. Для підтвердження діагнозу АГ, встановленого на підставі офісних вимірювань АТ, 286 відібраним особам з попереднім діагнозом АГ проводилось добове моніторування АТ (ДМАТ) із використанням апарата Cardio Tens (Meditech Ltd, Угорщина) з можливостями холтерівського дослідження варіабельності серцевого ритму. Результати ДМАТ оцінювали згідно з рекомендаціями Європейської асоціації гіпертензії у дітей та підлітків [12]. Визначали середні значення САТ та ДАТ у денний, нічний час та за добу, індекс часу та добовий індекс гіпертензії. ДМАТ, як референтний метод діагностики АГ, дозволив також вилучити з числа обстежених 18 (6,3%) підлітків із станом гіпертензії «білого халату», які за сучасними поглядами відповідають стану нормотензії. На відміну від офісних досліджень АТ багаторазовий його контроль за допомогою ДМАТ гіпертензії не виявляв.

Поглиблене обстеження підлітків з виявленою АГ (вимірювання АТ на верхніх та нижніх кінцівках, загально-клінічні лабораторні дослідження сечі та крові, рівня креатиніну та сечовини, ліпідів плазми крові - холестерину, ліпопротеїдів, тригліцеридів, електролітів, додаткові інструментальні дослідження - ехокардіографія (Ехо-КГ), сонографія нирок, наднирників, щитоподібної залози та офтальмоскопія очного дна проводились в умовах денного стаціонару поліклінічного відділення, що надало змогу виключити симптоматичну гіпертензію у 2 випадках (хронічна хвороба нирок та гіпертиреоз).

Згідно з загальноприйнятими рекомендаціями [1] у хворих встановлювали перебіг АГ. Лабільну АГ (ЛАГ) характеризували за варіабельністю часу навантаження гіпертензією в межах 25-50% добового часу, коли значення САТ та/або ДАТ дорівнювали або були вищими за 95-у перцентиль відповідно до статі, зросту і часу доби вимірювання. Стабільну АГ (САГ) встановлювали, коли час навантаження гіпертензією перевищував 50% вимірювань. Групу порівняння склали 87 підлітків, які пройшли усі етапи діагностики і були визнані як нормотензивні особи. Ехо-КГ ознаками гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) вважали перевищення товщини задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ) ≥0,9 см, міжшлуночкової перегородки ≥0,8 см, індексу маси міокарда ЛШ для юнаків ≥39,4 г/зріст в $м^{2,7}$ і ≥36,9 г/зріст в $м^{2,7}$ – для дівчат, при збережених нормальних розмірах камери ЛШ в діастолі [13, 14]. Ознаки

зміненої геометрії серця вивчали за класифікацією Ganau A.

При дослідженні індексу маси тіла (ІМТ) встановлено, що 11,1% залучених до програми хворих на АГ підлітків (частіше дівчаток) мали «зайву вагу» (ІМТ ≥25 кг/м^2) на тлі гіподинамії та низької фізичної активності.

Фізичну працездатність (ФП) вимірювали за допомогою велоергометричного субмаксимального тесту PWC_{170} [15]. Низький рівень ФП, а саме PWC_{170} менше 850 кгм/хв. був виявлений у 11,1% юнаків, і, відповідно, менше 500 кгм/хв. – у 36,8% дівчат, що пояснювалось малорухливим способом життя (гіподинамією) і небажанням взагалі виконувати будь-які фізичні вправи [16].

Програму медичної допомоги підліткам із вперше виявленою АГ починали з рекомендацій щодо впровадження здорового способу життя. Підліткам з АГ були дані конкретні індивідуалізовані рекомендації у вигляді «особистої декларації про наміри» щодо модифікації способу життя, спрямованої на зниження АТ. Їх виконання контролювали впродовж 6-12 місяців.

Несприятливе психологічне перевантаження, в якому перебували підлітки на початку навчання в університеті, певною мірою сприяло розвитку АГ. Ці обставини спонукали нас до розробки цільової програми та впровадження в практику навчального закладу здоров'язбережувальної технології, яка б мали за основу фізичну терапію, спрямовану на корекцію АТ, контроль маси тіла та підвищення ФП у вигляді спеціально розробленого алгоритму з виконання фізичних вправ та виховання потреби підтримувати рухливу активність. Програма включала організацію велотренажерного залу із використанням велотренажерів «Прогрес ВК-1061» безпосередньо на території університету, впровадження контрольованого інструктором тренувального процесу, відбір і залучення підлітків з АГ, згодних пройти курс фізичної терапії, аналіз найближчих і віддалених результатів.

Під час занять на велотренажерах проводились динамічні підрахунки пульсу як самостійно після попереднього навчання студентів, так і за допомогою монітору пульсу «Polar» [17, 18, 19], що сприяло правильному розподілу навантажень протягом заняття. Показники пульсу під час тренування заносились у спеціальну форму відвідування занять.

Заняття на велотренажері проводили 2 рази на тиждень по 50 хвилин. В цей час входила 10-ти хвилинна розминка перед основним заняттям і 10-хвилинні легкі фізичні вправи після сходу з тренажеру. Реабілітаційний курс тривав 7 місяців (з жовтня по травень) і містив 2-місячний початковий, та 5-місячний основний етапи. За дозволом адміністрації ВНЗ заняття частково збігалися із модифікованим курсом фізичного виховання.

Під час тренувального заняття на велотренажері навантаження підбирались за допомогою визначення індивідуальної «пульсової цінності» тренування. Середня частота пульсу (ЧП) під час виконання вправ на тренажері в початковому періоді у дівчат становила 120-130 ударів на хвилину, а в юнаків – 130-140 ударів. В основному періоді тренувань навантаження за рахунок збільшення опору педалей тренажеру ЧП підвищували до рівня 145-160 ударів на хвилину, яку підтримували 20-25 хвилин.

АТ з метою медичного контролю вимірювався до тренування, відразу після сходження з велотренажеру та через 5 хвилин періоду відпочинку. Результати дослідження були оброблені методами варіаційної статистики із застосуванням ліцензованої програми Statistica v.6 (AXXR721D833214FAN5).

Результати дослідження та їх обговорення. Наші спостереження показали достатню ефективність запропонованої програми скринінгу щодо виявлення первинної АГ у студентів медичного університету і наступного впровадження технологій відновлювання здоров'я. За результатами ДМАТ із загального числа обстежених на попередньому етапі дослідження 181 (67,6%) особа (98 юнаків та 83 дівчат) була віднесена до групи безумовної первинної АГ. З них хворі на ЛАГ склали 49,7% та 50,3% на САГ. У переважної більшості хворих на САГ цифри АТ не перевищували значення 160/90 мм рт.ст., що відповідало 1-му ступеню АГ. В той же час проведення Ехо-КГ показало, що у 13,3% підлітків із первинною САГ у віці 16-17 років були виявлені ознаки ремоделювання ЛШ серця.

Після встановлення діагнозу «первинна АГ», розроблялись індивідуалізовані плани лікувально-реабілітаційних заходів, які включали, насамперед, роботу з пацієнтами з роз'ясненням важливості підтримки здорового способу життя (припинення паління, обмеження вживання кухонної солі, в першу чергу, за рахунок запобігання продуктів «fast food», утримання від вправ обтяжливого бодібілдингу та залучення до програми фізичної терапії, що попереджає прогресування АГ) [20].

Об'єктом дослідження впровадження фізичної терапії стали 82 підлітка (46 юнаків і 36 дівчат) із верифікованою первинною АГ за даними клінічного дослідження, які висловили бажання прийняти участь в дослідженні, була одержана згода батьків, і як спортсмени-початківці пройшли обстеження у обласному лікарсько-фізкультурному диспансері. Підлітків, які постійно займалися спортом і мали спортивні розряди у дослідження не включали.

Основну клініко-експериментальну групу хворих Іа, які тренувалися на велотренажерах, склали 26 осіб чоловічої та 18 осіб жіночої статі. Групу співставлення Іб, репрезентативну за показниками АТ, ФП та ІМТ склали 20 юнаків і 18 дівчат, які на велотренажерах не тренувалися, але ретельно дотримувались рекомендацій щодо контролю АТ шляхом виконання наданих рекомендацій. Час спостережень склав 14 місяців, що дало можливість оцінити як безпосередні результати тренувань, які тривали 7 місяців з жовтня по травень під час навчального року, так і віддалені – через 7 місяців після їх завершення.

Програму спостережень підлітків контрольної групи здійснювали за допомогою організації медичних досліджень у ті самі строки, які відповідали початку та завершенню спостережень основної групи.

В ході виконання програми вправ на велотренажері у досліджених, як юнаків, так і дівчат, виявлявся феномен зниження показників САТ на 14 – 20 мм рт.ст. за результатами вимірювань безпосередньо після виконання вправи на велотренажері на початку відновлювального періоду, тобто на 5-й хвилині відпочинку. Зміни показників ДАТ були менш значними і дорівнювали 2 – 8 мм рт.ст. Отримані нами результати дещо збігаються з даними Мухарлямова Ф.Ю. та Мирошникова А.Б. [21, 22], які з успіхом використовували як силові так і циклічні тренажери в практиці фізичної реабілітації дорослих хворих із серцево-судинними захворюваннями.

Під час виконання програми підлітки групи Іа підвищили свою ФП. У юнаків, які впродовж 7 місяців повністю виконали програму фізичної реабілітації АГ, за результатами тесту PWC_{170} ФП збільшилась з 12,2±1,8 (кгм/хв) на кг маси тіла до 15,9±1,7 (кгм/хв.) на кг маси тіла ($p < 0,05$). Аналогічна тенденція до зростання показників PWC_{170} відмічена і в 18 дівчат, які тренувалися: з 8,2±2,4 (кгм/хв.) на кг маси тіла до 13,16±1,6 (кгм/хв) на кг маси тіла ($p < 0,05$). Але фізичні навантаження на підвищені показники ІМТ у підлітків суттєво не вплинули.

Порівняльні дослідження середнього добового рівня АТ, проведені за допомогою ДМАТ на початку виконання програми фізичної реабілітації АГ і через 7 місяців після її закінчення, виявили збереження позитивних змін у стані здоров'я юнаків і дівчат з АГ. Цей важливий результат підтверджується також роботою Головуниної І.С. із співавт. [23], які досліджували віддалені ефекти занять на силових та циклічних тренажерах. Нами встановлено, що за 14 місяців спостережень, з яких 7 місяців поспіль під час академічних семестрів підлітки виконували вправи на велотренажері, а потім відпочивали влітку, середній добовий САТ та ДАТ зменшився у юнаків із ЛАГ на 8 мм рт.ст., із САГ на 3 мм рт.ст. У дівчат динаміка АТ була ще більш позитивна і дорівнювала в середньому 11 мм рт.ст. ($p < 0,05$), однаково при ЛАГ і САГ. Досягнуті результати дозволили 90,0% хворим із ЛАГ та 45.4% із САГ вийти із зони високих показників АТ і досягти так званих «цільових показників», які не перевищують 120/70 мм рт.ст.

Стосовно до групи порівняння Іб, репрезентативної до Іа щодо статі, рівня ФП та добового навантаження тиском, спостереження підлітків не виявили суттєвої динаміки середнього добового АТ за даними ДМАТ. Протягом 14 місяців і в юнаків, і в дівчат групи Іб показники САТ і ДАТ дещо підвищились (від 2 до 5 мм рт.ст.). За даними Ехо-КГ дослідження у хворих групи Іа встановили підвищення частоти виявлення ознак ремоделювання міокарду ЛШ за період спостережень з 13,6% на початку та до 36,1% у хворих із ЛАГ, та з 9,0% до 68,2% у хворих із САГ з групи порівняння (група Іб), зазвичай у юнаків.

Треба підкреслити, що за період спостереження у хворих групи Іб суттєво не змінились показники ФП та ІМТ. Слід відзначити, що ефективність виконання рекомендацій щодо дотримання здорового способу життя в групі Іб була низькою, що взагалі притаманно медичним програмам, заснованим на профілактичних оглядах підлітків, які до цього були не обізнані у проблемах із своїм здоров'ям, більш того не мали симптомів хвороби, як у випадках з АГ. Так, рекомендація припинити або значно зменшити інтенсивність тютюнопаління була виконана не більш як 32,2% хворих, відмовились від надмірного вживання кухарської солі лише 9,4%, дещо підвищили рухову активність лише 29,4%, зменшили масу тіла 13,3%.

Таким чином, факторами які обмежували ефективність застосування програми фізичної реабілітації, яка була запропонована, були більш тяжкий перебіг АГ за часом навантаження підвищеним АТ >50% за добу та схильність підлітків до швидкого розвитку ремоделювання лівого шлуночка, які треба враховувати при призначенні динамічних аеробних вправ на велотренажері.

Проведені спостереження представників ІІ групи, які не залучались в програму фізичної реабілітації, дозволили уточнити прогностично значущі предиктори, які дозволяють прогнозувати розвиток САГ і ГЛШ.

Пошук предикторів здійснено на засадах ROC та логістично-регресійного аналізів співставлень клінічних, антропометричних та гемодинамічних показників в момент встановлення діагнозу АГ із

подальшим розвитком хвороби впродовж 12 місяців. Встановлено, що розвиток САГ, який значно зменшує ефективність фізичної терапії, може бути передбачений при врахуванні що найменше двох предикторів з трьох незалежно від статі підлітка – ІМТ ≥25 кг/м^2, середньодобового пульсового тиску за методом ДМАТ ≥57 мм рт.ст., середньої ЧП вночі ≤62 на хвилину за Холтером. Водночас ризик розвитку ГЛШ впродовж найближчого року може бути прогнозований за тим самим алгоритмом при виявленні ІМТ ≥25 кг/м^2, середньодобового пульсового тиску за методом ДМАТ ≥57 мм рт.ст. та товщини задньої стінки ЛШ серця ≥0,8 см на момент прогнозу при відсутності інших ознак ГЛШ.

Якщо розвиток в найближчому майбутньому несприятливих подій, а саме хронізації АГ та розвитку ГЛШ високо вірогідний, є доречним призначення засобів фізичної терапії у комбінації із медикаментозним лікуванням, наприклад, із препаратами – блокатором ангіотензину ІІ – еналаприлом або блокатором кальцієвих каналів – амлодипіном, які сумісні з фізичними навантаженнями та навіть із заняттями спортом.

Інші проблеми, які обмежують ефективність застосування фізичної терапії і потребують вирішення, є необхідність розробки дійсних методів нормалізації підвищеної маси тіла. Також треба визначити за необхідне підвищення комплаєнсу спілкування медичного працівника та підлітка з АГ.

Висновки. Артеріальну гіпертензію, яка починається в юнацькому віці, треба вважати однією з найпоширеніших проблем із здоров'ям серед студентської молоді. В умовах, коли підвищені цифри АТ щойно виявлені, використання фізичної терапії, а саме застосування аеробних динамічних вправ на велотренажерах, організованих безпосередньо в навчальному закладі, має довготривалий позитивний вплив на артеріальний тиск, підвищує фізичну працездатність, сприяє формуванню здорового способу життя. Загальна ефективність фізичної терапії АГ може бути передбачена на засадах оцінки схильності пацієнта до стабільного підвищення АТ, брадикардії в нічний час, високого пульсового тиску та при наявності зайвої ваги. Потребує уваги також оцінка ризику швидкого розвитку ремоделювання лівого шлуночка серця. Фізична терапія є найбільш прийнятним засобом лікування юнацької гіпертензії. В умовах коли існують фактори, які обмежують її ефективність, доцільно застосовувати її в комбінації з антигіпертензивними ліками з можливим поверненням у майбутньому до питання про їх відміну за умов підтримання достатньої рухової активності при продовженні виконання програми фізичної терапії.

Перспективами подальших досліджень можуть стати заходи покращення результатів за рахунок підвищення комплаєнсу між підлітками та фізичними терапевтами. Потребує уточнення вплив індивідуалізованого прогнозу в оптимізації вибору лікування АГ у підлітків та молодих осіб.

References

1. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017 Sep; 140 (3): 1904-2017. DOI: 10.1542/peds.2017-1904
2. Pakhomya NS, Uryasyev OM, Shakhanov AB. Rol polimorfizmov nekotorykh genov v realizatsii arterialnoy gipertenzii [The role of polymorphisms of certain genes in the implementation of arterial hypertension]. *Zemsky Doctor.* 2014; 3-4 (24): 21-4. [Russian]
3. Marushko YuV. Pervichnaya arterialnaya gipertenziya u detej i podrostkov: diagnostika i terapiya [Primary arterial hypertension in children and adolescents: diagnosis and therapy]. *Medical Nature*. 2017; 2(22): 31–3. [Russian]
4. Maidannyk VH, Moskalenko VF, Koreniev MM. Pervynna arterialna hipertenziia u ditei i pidlitkiv [Primary arterial hypertension in children and adolescents]. Kyiv; 2006. 389 s. [Ukrainian]
5. Woroniecki RP, Kahnauth A, Panesar LE, Supe-Markovina K. Left Ventricular Hypertrophy in Pediatric Hypertension: A Mini Review. *Front Pediatr.* 2017 Oct; 5(101): 1-7. DOI: 10.3389/fped.2017.00101
6. Maggio AB, Aggoun Y, Martin XE, Marchand LM, Beghetti M, Farpour-Lambert NJ. Long-term follow-up of cardiovascular risk factors after exercise training in obese children. *Int J Pediatr Obes*. 2011 Jun; 6(22): e603-10. DOI: 10.3109/17477166.2010.530665
7. Bianchini JA, da Silva DF, Nardo CC, Carolino ID, Hernandes F, Nardo NJr. Multidisciplinary therapy reduces risk factors for metabolic syndrome in obese adolescents. Eur J Pediatr. 2013 Feb; 172(2): 215-21. DOI: 10.1007/s00431-012-1865-7
8. Knowles G, Pallan M , Thomas GN, Ekelund U, Cheng KK, Barrett T. Physical Activity and Blood Pressure in Primary School Children. A Longitudinal Study. *Hypertension*. 2013 Jan; 61(1): 70–5. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201277 2013
9. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013 Jul; 31(7): 1281-357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc

10. Marushko YuV. Novi rekomendatsii shchodo diahnostyky i likuvannia arterialnoi hipertenzii u ditei: perevahy i perspektyvy [New guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension in children: benefits and perspectives]. *Dytiachyi likar*. 2018; 3-4(60-61): 5–17. [Ukrainian]
11. Maidannyk VH, Khaitovych MV, Hliebova LP. Diahnostyka ta likuvannia arterialnoi hipertenzii u ditei i pidlitkiv: Metodychni rekomendatsii [Diagnosis and treatment of hypertension in children and adolescents: Guidelines]. *Mizhnarodnyi zhurnal pediatrii, akusherstva i hinekolohii*. 2014; 6(1): 109-22. [Ukrainian]
12. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ. European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016 Sep; 34(10): 1887-920. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001039
13. Korenev NM, Bogmat LF, Nosova EM. Arterialnaya gipertenziya podrostkovogo vozrasta: rasprostranennost, mehanizmy formirovaniya, podhody k lecheniyu i dr [Adolescent arterial hypertension: prevalence, formation mechanisms, treatment approaches, etc.]. *Ukr kardiol zhurn*. 2010; 1: 57–64. [Russian]
14. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018 Mar; 31(3): 241–74. DOI: 10.1016/j.echo.2017.11.013
15. Muharlyamov FM. Mehanizmy fizicheskoj reabilitacii pri arterialnoj gipertenzii [The mechanisms of physical rehabilitation for arterial hypertension]. *Serdce.* 2008; 6(44): 346-8. [Russian]
16. Ivanko OH, Mykhaliuk YeL, Pidkova VIa, Nedelska YeV. Fizychna reabilitatsiia pidlitkiv 16-17 rokiv iz arterialnoiu hipertenziieiu z vykorystanniam velotrenazheru v umovakh navchalnoho zakladu: Metodychni rekomendatsii [Physical rehabilitation of adolescents 16-17 years of age with hypertension using an exercise bike in an educational setting: Guidelines]. *Dytiachyi likar*. 2015; 3-4(40-41): 9-22. [Ukrainian]
17. Mykhaliuk YeL, Malakhova SM, Levchenko LI. Vprovadzhennia suchasnykh monitoriv pulsu v ozdorovchi trenuvannia studentiv z pervynnoiu arterialnoiu hipertenziieiu [Implementation of modern pulse monitors in wellness training of students with primary hypertension]. *Visnyk Chernihivskoho natsionalnoho pedahohichnoho universytetu im TH Shevchenka*. 2013; 112(1): 223-5. [Ukrainian]
18. Ivanko OG, Mihalyuk EL, Nedelskaya EV. Metodicheskoe obosnovanie programmy fizicheskoj reabilitacii arterialnoj gipertenzii u studentov pervyh kursov medicinskogo universiteta [Methodological substantiation of the program of physical rehabilitation of arterial hypertension in first-year students of medical university]. *Zaporozh med zhurn*. 2013; 1: 67-9. [Russian]
19. *Patent 90071 Ukraine*, МПК A61B 5/00 (2006.01). Sposib provedennia likarsko-pedahohichnykh sposterezhen [Method of conducting medical-pedagogical observations] / Mykhaliuk YeL, Ivanko OH, Malakhova SM. (UA); zayavnik i vlasnik patentu Zaporizkyi derzhavnyi medychnyi universytet (UA). № u201314616, zayavl 13.12.13; opubl 12.05.14. [Ukrainian]
20. Smolenskij AV, Miroshnikov AB. Novye podhody k fizicheskoj reabilitacii bolnyh arterialnoj gipertoniej s ispolzovaniem trenazhernyh ustrojstv [New approaches to physical rehabilitation of patients with arterial hypertension using training devices]. *Sportivna medicina*. 2014; 1: 13-7. [Russian]
21. Muharlyamov FYu, Ivanova ES. Novye podhody k ispolzovaniyu metodov fizicheskoj reabilitacii u bolnyh arterialnoj gipertenziej [New approaches to the use of physical rehabilitation methods in patients with arterial hypertension]. *Fizioterapevt*. 2014; 2: 58-61. [Russian]
22. Miroshnikov AB. Fizicheskaya reabilitaciya bolnyh gipertonicheskoj boleznyu (obzor literatury) [Physical rehabilitation of patients with hypertension (literature review)]. *Terapevt.* 2014; 5: 76-81. [Russian]
23. Golovunina IS. Popov SN, Muharlyamov FYu. Sovremennye tehnologii i obosnovanie formirovaniya programm fizicheskoj reabilitacii s ispolzovaniem ciklicheskih i silovyh trenazherov u bolnyh gipertonicheskoj boleznyu [Modern technologies and the rationale for the formation of physical rehabilitation programs using cyclic and power simulators in patients with hypertension]. *Lechebnaya fizkultura i sportivnaya medicina*. 2012; 1: 27-33. [Russian]

УДК 616.12-008.331.1-085.825-053.6

ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Иванько О. Г., Михалюк Е. Л., Ляхова И. Н., Пидкова В. Я., Пузик С. Г., Товма А. В., Левченко Л. И.

Резюме. Артериальная гипертензия в современных условиях встречается среди 15% подростков в возрасте 16-17 лет, а по некоторым данным количество таких пациентов может составлять даже 22%. Можно утверждать, что заболеваемости артериальной гипертензией в контингенте молодых людей способствуют высокие психоэмоциональные и информационные нагрузки, нерациональное питание с потреблением избыточного количества поваренной соли, низкая физическая активность, курение и наследственная предрасположенность.

Цель работы - совершенствование средств физической терапии у подростков в возрасте 16-17 лет с впервые выявленной во время профилактического осмотра первичной артериальной гипертензией с учетом индивидуальных особенностей течения болезни и ее отдаленного прогноза.

В течение 10 лет с участием медицинских работников кафедр педиатрического и терапевтического профиля Запорожского государственного медицинского университета, проведено исследование артериального давления более чем 1700 студентов-первокурсников, из которых в дальнейшем формировали клинические группы наблюдений. На этапе обязательного скрининга всем подросткам офисно измеряли артериальное давление с использованием метода Н. С. Короткова, проводилось суточное мониторирование артериального давления, холтеровское исследование ЭКГ, лабораторные анализы мочи и крови, эхокардиография, сонография почек, надпочечников, щитовидной железы и офтальмоскопия глазного дна. Определялся индекс массы тела, физическая работоспособность с помощью велоэргометрического субмаксимального теста PWC_{170}. Программа физической терапии включала занятия на велотренажере 2 раза в неделю по 50 минут в течение 7 месяцев.

Установлено, что при высоко вероятном развитии неблагоприятных событий в ближайшем будущем, а именно хронизации артериальной гипертензии и развитии гипертрофии левого желудочка, уместно назначение средств физической терапии в сочетании с медикаментозным лечением.

Использование физической терапии при артериальной гипертензии с учетом ее возможностей и ограничений создают новые перспективы оказания медицинской помощи подросткам с артериальной гипертензией при условии выполнения программы непосредственно в учебном заведении.

Ключевые слова: подростки, артериальная гипертензия, физическая терапия.

UDC 616.12-008.331.1-085.825-053.6

Opportunities and Limitations of Physical Therapy in Teenagers with Arterial Hypertension

Ivanko O. G., Mikhalyuk E. L., Lyakhova I. N., Pidkova V. Ya., Puzik S. G., Tovma A. V., Levchenko L. I.

Abstract. In modern conditions arterial hypertension occurs in 15% of teenagers aged 16-17 years, and according to some reports the number of such patients may be even 22%. It can be argued that the incidence of arterial hypertension in the contingent of young people is promoted by high psychoemotional and informational loads, poor nutrition with the consumption of excess sodium chloride, low physical activity, smoking and a hereditary predisposition.

The purpose of the work was to improve the means of physical therapy in teenagers aged 16-17 with primary arterial hypertension, first detected during a routine examination, taking into account the individual characteristics of the course of the disease and its long-term prognosis.

Material and methods. We conducted the study of blood pressure of more than 1700 first year students with the help of medical workers from the departments of pediatric and therapeutic profile of Zaporizhzhya State Medical University for 10 years. All these students were subsequently divided in clinical observation groups.

At the screening stage, all teenagers had office blood pressure measured using the N. S. Korotkov method. Daily blood pressure and ECG monitoring, laboratory tests of urine and blood, echocardiography, sonography of the kidneys, adrenal, thyroid and ophthalmoscopy were also performed.

The body mass index and physical performance were determined using the PWC_{170} bicycle ergometric submaximal test. Seven month long physical therapy program included exercises on a stationary bike 2 times a week for 50 minutes.

Results and its discussion. The study results showed that with the highly probable development of adverse events in the near future, namely, chronic arterial hypertension and the development of left ventricular hypertrophy, it is appropriate to prescribe physical therapy in combination with medication, for example, with drugs like angiotensin II blockers (enalapril) or calcium channel blockers (amlodipine), which are compatible with physical activity and even with sports.

Conclusion. The use of health-saving technologies, taking into account their capabilities and limitations, creates new prospects for providing medical care to adolescents with arterial hypertension, provided that the physical therapy program is carried out directly in the educational institution.

Keywords: teenagers, arterial hypertension, physical therapy.

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.

Стаття надійшла 22.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.366
УДК 615.825:612.746:[612.2]

Тимрук-Скоропад К., Павлова Ю.

ПРОГРАМА ЛЕГЕНЕВОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХОЗЛ

Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського, Україна

tymruk_k@ukr.net

Легенева реабілітація має науково доведену ефективність щодо поліпшення психічного, фізичного здоров'я і якості життя людей із хронічними захворюваннями та патологічними станами органів дихання.

У зв'язку із значною поширеністю хронічних захворювань органів дихання у світі та Україні кількість людей, які потребують легеневу реабілітацію є величезною. Ця ситуація погіршуються внаслідок спалаху пандемії вірусу SARS-CoV-2 та ускладненнями COVID-19 з боку дихальної системи. Низка патологічних змін легень в людей, які хворіли на пневмонію, спричинену COVID-19 є незворотними і потенційно збільшать потребу залучати таких осіб до ефективних програм реабілітації.

Впровадження якісної, науково обґрунтованої системи легеневої реабілітації в Україні є на початковому етапі. Обґрунтування програми легеневої реабілітації із врахуванням існуючих клінічних настанов та їх адаптація до вітчизняних умов є актуальним.

Мета дослідження – обґрунтувати структуру і програму легеневої реабілітації для пацієнтів із захворюваннями органів дихання (на прикладі хронічного легеневого захворювання легень).

Організація та реалізація програми легеневої реабілітації вимагає фахівців, які здатні тісно взаємодіяти один з одним (мультидисциплінарна команда), компетентні у завданнях легеневої реабілітації, розуміють потреби пацієнта та орієнтовані на них.

Сформульовано загальні та спеціальні компетентності фахівців, які забезпечують програму легеневої реабілітації, обов'язкові компоненти та етапи реалізації програми, наведено зміст освіти та заходів фізичної терапії. Запропоновано план реалізації основних компонентів для пацієнтів із хронічним легеневим захворюванням легень в межах 8-тижневої програми легеневої реабілітації.

Основними компонентами легеневої реабілітації є оцінювання, освітній компонент, фізична терапія, психосоціальна підтримка, зміна та дотримання здоров'язбережної поведінки. Етапами програми є реабілітаційне обстеження, планування; втручання, повторне оцінювання, завершення/ подальше спостереження. Укладена програма є пацієнторієнтованою, спрямованою на управління прихильністю пацієнта до лікування, підвищення рівня щоденного функціонування та якості життя.

Ключові слова: фізична терапія, хронічне легеневе захворювання легень, фізичні вправи, дихальні вправи, COVID-19.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконується за темою науково-дослідної роботи Львівського державного університету фізичної культури на 2016-2020 рр. «Теоретико-методичні основи фізичної реабілітації неповносправних з порушенням діяльності опорно-рухового апарату та дихальної системи».

Вступ. Легенева реабілітація (ЛР) – це багатокомпонентне втручання, яке має науково доведену ефективність щодо поліпшення психічного, фізичного здоров'я і якості життя [1]. Щоб досягнути високого рівня світових стандартів лікування пацієнтів із хронічними захворюваннями легень, у тому числі із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), програми ЛР в Україні повинні стати доступними та бути внесеними в перелік послуг, які забезпечує Національна служба здоров'я України. Програми ЛР повинні ґрунтуватися на рекомендаціях провідних професійних асоціацій світу, враховувати існуючі клінічні настанови та бути адаптованими до вітчизняних умов.

Першочергово ЛР пов'язували лише з особами, які мають ХОЗЛ. Проте, на сьогодні доведено, що якщо пацієнт має захворювання і стани, які залучають у патологічний процес органи дихання, то він може отримати додаткові переваги від ЛР. До переліку таких захворювань і станів з якими пацієнтам рекомендовано займатися згідно програми ЛР належать муковісцидоз, легенева гіпертензія, бронхіальна астма, бронхоектатична хвороба, саркоїдоз, а також хвороби, що у зв'язку з патогенетичними причинами мають вплив на дихання – захворювання сполучної тканини, кіфосколіоз, анкілозуючий

спондилоартрит, захворювання органів дихання, пов'язані із ожирінням. Загалом, перелік захворювань і станів, які вимагають застосуванні ЛР, налічує більше двадцяти найменувань [2], а серед пацієнтів є особи усіх вікових груп. Також, потреба у ЛР може зрости у зв'язку із спалахом коронавірусної інфекції COVID-19, зумовленої вірусом SARS-CoV-2. Швидке розповсюдження цього захворювання в світі, важкий перебіг та висока смертність стали причинами впровадження карантину загальносвітового масштабу та оголошення глобальної надзвичайної ситуації в галузі охорони здоров'я [3].

COVID-19 може проходити по різному – від легкого до важкого перебігу, 25–30 % хворих потребують інтенсивної терапії [4]. Однак, навіть у пацієнтів, які не мали симптомів захворювання, за результатами комп'ютерної томографії спостерігали патологічні зміни в легенях [5]. Найбільш поширеними ускладненнями у хворих з важким перебігом є двостороння пневмонія, дихальна недостатність, гострий респіраторний дистрес-синдром [6]; також виявлено зміни в інтерстиціальній тканині легень, паренхімі, дихальних шляхах, плеврі та судинах легень. Зокрема, на фоні синдрому «матового скла» (частота виявлення 57–98 %) [7, 8], консолідації (2–64 %) [9, 10], частими проявами COVID-19 є незворотні бронхоектази (10–20 %) [7, 10], плевральні зміни (32 %), плевральний випіт (5 %) [9, 11], фіброз легень (17 %) [12]. Варто зазначити, що зміни в легенях при COVID-19 можуть мати незворотній характер і вимагати фізичної терапії не лише під час гострого періоду хвороби [6, 13], але й після її подолання. Так, фіброз легень уже розглядають як основне ускладнення COVID-19. Негативні наслідки COVID-19 будуть мати пролонгований характер та першу чергу стосуватимуться дихальної системи, що своєю чергою вимагатиме проведення програм ЛР [14].

Мета дослідження – обґрунтувати структуру і програму легеневої реабілітації для пацієнтів із захворюваннями органів дихання (на прикладі ХОЗЛ).

Матеріал та методи дослідження: аналіз літературних джерел, зокрема клінічних настанов та рекомендацій, наукових досліджень з питань легеневої реабілітації пацієнтів із ХОЗЛ; системний аналіз та синтез, методи аналогій, абстрагування та узагальнення.

Результати дослідження. Легенева реабілітація спрямована на поліпшення функціонального стану, зменшення задишки та загалом досягнення позитивних змін у якості життя пацієнтів з ХОЗЛ. Її організація та реалізація на високому рівні вимагає фахівців, які здатні тісно взаємодіяти один з одним (мультидисциплінарна команда) та компетентні у завданнях легеневої реабілітації, розуміють потреби пацієнта та орієнтовані на них. Отже такі фахівці повинні мати сформовані загальні та спеціальні професійні компетентності [15].

Загальними є такі компетентності: 1) вміння надавати пацієнт-орієнтовану допомогу; 2) вміння працювати у між- або/і мультидисциплінарній команді; 3) вміння провадити науково-доказову практику; 4) вміння поліпшувати якість послуг; 5) навички пошуку інформації, вміння використовувати клінічні дані [16]. Ця група компетентностей є важливою для всіх фахівців сфери охорони здоров'я, які працюють в легеневій реабілітації, і фактично є підґрунтям для формування спеціальних компетентностей.

До групи спеціальних можна віднести такі компетентності:1) знати та володіти навичками оцінювання пацієнта та його менеджмент; 2) розуміти механізм розвитку задишки та володіти навичками оцінювання та керування нею; 3) знати та володіти навичками оцінювання рівня кисню;4) знати та володіти навичками провадження спільного самоменеджменту; 5) володіти знаннями та навичками управління прихильністю пацієнта; 6) володіти знаннями та навичками проведення спеціального лікування (зокрема фізичної терапії); 7) володіти знаннями про захворювання, які не пов'язані із ХОЗЛ; 8) володіти знаннями та навичками визначення фізичної працездатності та оцінювання рухової сфери; 9) володіти спеціальними знаннями та навичками організації, проведення фізичних вправ; 10) володіти спеціальними знаннями та навичками організації психосоціального менеджменту; 11) розуміти вплив куріння на ХОЗЛ та володіти навичками допомоги пацієнту у подоланні цієї шкідливої звички; 12) вміти діяти в екстрених для пацієнта та персоналу програми ситуаціях; 13) володіти знаннями та навичками щодо заходів безпеки [17] (**табл. 1**).

Не всі фахівці з ЛР мають повністю сформовані зазначені вище компетентності. Однак, потрібно прагнути сприяти формуванню та розвитку якнайбільшої кількості компетентностей в усіх фахівців, які беруть участь у реалізації програми ЛР.

Легенева реабілітація реалізується у формі програм ЛР.

Основними компонентами легеневої реабілітації є наступні:

- оцінювання;
- фізична терапія (в тому числі фізична активність, фізичне тренування);
- освіта (зокрема, освіта із самоменеджменту);
- психосоціальна підтримка;
- зміна та дотримання здоров'язбережної поведінки (зокрема раціональне харчування, відмова від куріння тощо) впродовж тривалого часу.

Таблиця 1 – Спеціальні компетентності фахівців мультидисциплінарної команди легеневої реабілітації

Спеціальні компетентності	Зміст
Знати та володіти навичками оцінювання пацієнта та його менеджмент	Знання щодо анатомії, фізіології, патологічної анатомії дихання, основного та коморбідного захворювання, ризику загострення. Оцінювання та методи обстеження. Розуміння потреб пацієнта та його готовності до зміни поведінки, аналіз можливостей, обмежень, протоколів, компонентів та втручань легеневої реабілітації
Розуміти механізм розвитку задишки та володіти навичками оцінювання та керування нею	Розуміння причин виникнення задишки, знання різних інструментів оцінювання рівня задишки та вміння їх оцінювати, розуміння різних стратегій зменшення прояву та керування задишкою та вміння застосовувати їх
Знати та володіти навичками оцінювання рівня кисню	Розуміти можливості та обмеження використання оксиметрів, вміння використовувати необхідне обладнання, розуміння механізму гіпоксемії, яка спричинена фізичними вправами та активністю, розуміння засад кисневої терапії та вміння надати цю інформацію пацієнтам
Знати та володіти навичками провадження спільного самоменеджменту	Розуміння стратегії зміни поведінки, самоконтролю і вміння впроваджувати їх; вміння керувати загостреннями, регулювати фізичну активність та впровадження фізичних вправ
Володіти знаннями та навичками управління прихильністю пацієнта	Вміння оцінити потребу в просвіті пацієнта вміння мотивувати пацієнта припинити курити, почати контролювати масу тіла, дотримуватися достатнього рівня фізичної активності, принципів здорового харчування, рекомендацій щодо медикаментозного лікування
Володіти знаннями та навичками проведення спеціального лікування (зокрема. фізичної терапії)	Знання щодо основних напрямків медикаментозного лікування, їх впливу та можливих реакцій на них; особливості застосування втручань фізичної терапії для лікування симптомів захворювання (наприклад виведення мокроти, дихальні техніки тощо)
Володіти знаннями про захворювання, які не пов'язані із ХОЗЛ	Знати та вміти забезпечити менеджмент захворювань кардіо-респіраторної системи
Володіти знаннями та навичками визначення фізичної працездатності та оцінювання рухової сфери	Розуміти, вміти застосовувати згідно протоколів та оцінювати результати основних клінічних тестів фізичної працездатності, витривалості та рухової сфери
Володіти спеціальними знаннями та навичками організації, проведення фізичних вправ	Знати фізіологію та патофізіологію фізичних вправ, особливості контролю за впливом фізичних вправ; вміти оцінити ознаки та симптоми нездатності переносити фізичне навантаження;вміти розробити та впровадити індивідуальний план фізичних вправ
Володіти спеціальними знаннями та навичками організації психосоціального менеджменту	Розуміти вплив захворювання на психоемоційну сферу пацієнта, його соціальні стосунки, та якість життя, когнітивні можливості, фінансове становище, вміти оцінити цей вплив та корегувати його
Розуміти вплив куріння на ХОЗЛ та володіти навичками допомоги пацієнту у подоланні цієї шкідливої звички	Розуміти вплив куріння та пасивного куріння на функцію дихання при хронічних захворюваннях дихання, вміти пояснити цю інформацію для пацієнта
Вміти діяти у екстрених для пацієнта та персоналу програми ситуаціях	Знати та вміти розпізнати критичні для пацієнта ознаки та симптоми, вміти діяти в критичних ситуаціях
Володіти знаннями та навичками щодо заходів безпеки	Розуміти та застосовувати заходи безпеки та заходи, що стосуються попередження поширення медикаментозно-резистентних інфекцій

Перед зарахуванням пацієнта до програми ЛР слід переконатися, що він відповідає основним критеріям залучення до ЛР та не має протипоказань. У різних клінічних настановах рекомендації щодо залучення пацієнтів у програми ЛР можуть дещо відрізнятися. Вважаємо, що вибір критеріїв включення пацієнтів в програму ЛР повинні встановлюватися на локальному (заклад у якому впроваджена програма ЛР) або загальнодержавному рівнях із врахуванням матеріального, кадрового забезпечення та пропускної здатності закладів, що надають реабілітаційну допомогу.

Основні категорії пацієнтів із ХОЗЛ, яким рекомендована ЛР, подано у **табл. 2**.

На сьогодні немає однозначних підходів щодо того, яким категоріям пацієнтів із ХОЗЛ обов'язково потрібно визначати рівень фізичної витривалості та працездатності. Найчастіше ці рекомендації стосуються осіб похилого віку, пацієнтів, які мають проблеми із серцево-судинною системою, страждають на ХОЗЛ. Проте в деяких клінічних настановах [22] зазначено, що тести на фізичну витривалість і працездатність потрібно проводити для всіх пацієнтів із ХОЗЛ. Ця інформація дає змогу більш

Таблиця 2 – Категорії пацієнтів із ХОЗЛ, які потребують проходження програми легеневої реабілітації

Категорія пацієнтів	Мета програми легеневої реабілітації
Пацієнти, яким діагностували ХОЗЛ	Надати інформацію про ХОЗЛ та здоров'язбережної поведінку, підвищити мотивацію до здорового способу життя та високого рівня фізичної активності
Пацієнти, які мають виражені симптоми ХОЗЛ та підвищений ризик розвитку загострень (пацієнти груп B, C, D згідно класифікації GOLD) [18]	Поліпшити/ утримати на оптимальному рівні функціональний стан дихальної системи, навчити стратегіям самоменеджменту, підвищити якість життя
Особи з ХОЗЛ, які мають задишку; пацієнти, які мають задишку ≥2 бала за шкалою mMRC	Зменшити прояви задишки, навчити керувати своїм захворюванням, збільшити рівень фізичної активності, підвищити рівень грамотності щодо ХОЗЛ
Пацієнти із ХОЗЛ, які мають показники спірометрії на рівні $ОФВ_1$ після бронходилататорної проби <80 % від норми та індекс $ОФВ_1$/ЖЄЛ <0,70)	Утримати на оптимальному рівні функцію зовнішнього дихання, забезпечити достатній рівень фізичної активності, попередити загострення та збільшити рівень знань та вмінь із самоменеджменту
Пацієнти з діагнозом ХОЗЛ, після загострення [19, 20]	Зменшити ризик повторного загострення та госпіталізації, наслідки загострення, відновити функціональний стан дихальної системи, фізичну працездатність до рівня, який був до загострення. Поліпшити якість життя та самоменеджмент
Пацієнти, які пройшли програму легеневої реабілітації більше ніж 1 рік тому [21]	Поліпшити функцію легень, фізичну витривалість, працездатність, якість життя
Пацієнти, які брали участь у програмі легеневої реабілітації і мають високу мотивацію та низький рівень «залишкових» знань	Підвищити рівень знань та вмінь із самоменеджменту, поліпшити фізичну працездатність та якість життя

точно дібрати варіант фізичної терапії [23]. Однак, пацієнти з показниками фізичної працездатності MRC $\geq$ 2 бали, W_{max} < 70 %, VO_2 < 80 % повинні проходити ЛР.

Куріння або низьку мотивацію пацієнта не слід розглядати як причину відмови від ЛР. Зокрема, у випадку низької мотивації необхідно виявити причини,можливі бар'єри та обмеження доступу до програми. Це дасть змогу врахувати їх при розробленні індивідуальної програми ЛР.

ХОЗЛ має високе коморбідне навантаження, тому вимагає урахування наявності різних захворювань у пацієнта, якому призначена ЛР. За можливості коморбідні захворювання / стани потрібно скорегувати або стабілізувати перед початком програми ЛР [24].

Участь в програмах ЛР можуть обмежувати наступні захворювання/ стани:

- психічні або поведінкові розлади, які погіршують співпрацю (наприклад, психічна нестабільність та агресивна поведінка), нездатність до навчання;
- гострі або нестабільні серцево-судинні захворювання, що обмежують здатність пацієнта до виконання фізичних вправ (наприклад, нестабільна стенокардія або недавній інфаркт міокарда);
- порушення опорно-рухового апарату, несумісні з фізичними навантаженнями;
- важкі ортопедичні або неврологічні порушення, що обмежують мобільність пацієнта;
- важка легенева артеріальна гіпертензія;
- неадекватні реакції на фізичні вправи (наприклад, втрата свідомості);
- значна слабкість та втома.

Рішення про виключення пацієнта з програми ЛР через супутню патологію, приймає лікар-куратор та керівник програми легеневої реабілітації за результатами комплексного обстеження.

Індивідуальна програма легеневої реабілітації – підсумок запланованої реабілітаційної допомоги пацієнту від початкового обстеження до завершення програми легеневої реабілітації.

Програма легеневої реабілітації має 5 основних етапів, зокрема:

- реабілітаційне обстеження;
- планування [25];
- втручання;
- повторне оцінювання;
- завершення/ подальше спостереження.

Реабілітаційне обстеження проводять члени мультидисциплінарної команди; кожний фахівець у межах своїх компетентностей проводить такі дослідження:

- опитування (збір анамнезу);
- аналіз медичної документації пацієнта;
- огляд (тип дихання, форма грудної клітки, патерн дихання (тривалість вдиху і видиху, величину дихального об'єму, хвилинного об'єму дихання), виконання додаткових дихальних рухів під час спокійного дихання);
- фізикальне обстеження (тонометрія, пульсометрія, визначення частоти дихання, окси-

метрія, зріст, маса, індекс маси тіла, дослідження грудної клітки);
- функціональні обстеження (спірометрія, проби із затримкою дихання);
- оцінювання прояву симптомів захворювання (зокрема, втоми, задишки, продукування мокроти, кашлю тощо) [26];
- оцінювання фізичної працездатності та рухової сфери;
- оцінювання активності повсякденної життєдіяльності (Activity of Daily Living, ADL);
- оцінювання інформованості та рівня знань про захворювання (Брістольський опитувальник знань про ХОЗЛ (BCKQ);
- оцінювання рівня тривоги та депресії;
- оцінювання якості життя.

Необхідно зазначити, що ХОЗЛ уражає значну кількість систем організму тому жоден індикатор чи інструмент вимірювання не може оцінити усі ці зміни та їх вплив на стан здоров'я. До комплексних інструментів, які варто застосовувати під час реабілітаційного обстеження належить індекс BODE (індекс маси тіла, обструкція за показником $ОФВ_1$, задишка за шкалою mMRC, фізична працездатність (за результатами тесту 6-хвилинної ходьби). Однак ці тести не передбачають оцінювання якості життя, когнітивних функцій, психоемоційного стану та інших показників, що важливі для розуміння змін у житті пацієнта та його функціонування. Важливими у цьому випадку є інструменти Міжнародної класифікації функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я (МКФ) [25].

Планування. Щоб досягти найбільшої користі від занять фізичною терапією членам МДК необхідно тісно співпрацювати з лікарем. Це необхідно для оптимізації медикаментозної терапії, зокрема можливості використання додаткового кисню. Окрім того, важливо розробити матеріали для освітніх занять з пацієнтами з ХОЗЛ, спланувати час для їх проведення і розглянути можливість залучення до освіти близьких пацієнта або його опікунів.

Тривалість програми ЛР для пацієнтів із ХОЗЛ повинна становити не менше 6 тижнів, оптимальна тривалість – 8-12 тижнів. Обов'язковими компонентами є фізична терапія та освіта.

Фізичну терапію необхідно реалізовувати під час індивідуальних занять під наглядом фізичного терапевта. Мінімальна кількість занять фізичної терапії становить 3 на тиждень, з них 1 раз можна займатися самостійно, без нагляду фізичного терапевта. Загалом впродовж програми ЛР варто проводити до 5 занять з фізичної терапії на тиждень; тривалість занять – 20–90 хв. Окрім того, слід врахувати рекомендації ВООЗ щодо мінімального об'єму фізичної активності на тиждень, а саме – 150 хв аеробних вправ та мінімум 2 силових тренування. Таким чином, доцільно орієнтуватися саме на ці величини та допомогти пацієнтам з ХОЗЛ досягнути їх до завершення програми ЛР.

Планування засобів фізичної терапії передбачає підбір(індивідуально для кожного пацієнта) таких параметрів фізичної терапії:
- типу вправ: аеробні (бігова доріжка, велосипед для рук, орбітрек тощо), силові (з вагою власного тіла, тренажери, резинові джгути для тренування тощо), дихальні (з метою керування задишкою, виведення мокроти, активні техніки дихання, зокрема, діафрагмальне дихання);
- частоти вправ (кількість днів на тиждень);
- тривалості вправ (тривалість заняття у хвилин);
- інтенсивності вправ;
- підходів та способів контролю за загальним станом.

Планування програми ЛР та ведення документації по кожному учаснику програми ЛР доцільно здійснювати у формі індивідуальної програми реабілітації та на основі документації Rehab-Cycle® [27]. Інструменти Rehab-Cycle® допомагають полегшити менеджмент реабілітаційного процесу, структурування, планування, організацію, ведення документації та оцінювання пацієнта в процесі ЛР [25].

Втручання. Основними компонентами будь-якої програми ЛР є фізична терапія та освіта; психосоціальний компонент присутній в кожній з програм ЛР, навіть якщо до його реалізації не залучено фахівця з відповідною освітою.

На заняттях з фізичної терапії основну увагу слід приділити таким втручанням:
- розтяг та збільшення амплітуди рухів у великих суглобах та грудній клітці;
- дихальні вправи;
- вправи для збільшення сили;
- аеробні вправи.

Доцільність і обсяг застосування інших засобів фізичної терапії при порушенні діяльності дихальної системи необхідно розглядати в індивідуальному порядку. Додатковими втручаннями можуть бути тренування інспіраторних дихальних м'язів, електроміостимуляція м'язів тощо.

1. Розтяг та збільшення амплітуди рухів у великих суглобах та грудній клітці. Такі втручання допомагають відновити амплітуду рухів у великих суглобах, зменшують ризик можливих падінь та поліпшують якість життя. Окрім того, вправи для розтягу м'язів грудної клітки сприяють збільшенню її еластичності, екскурсії, поліпшенню роботи дихальних м'язів, зокрема експіраторних.

Інтенсивність: у положенні розтягу повинні бути відчуття деякого розтягу або незначного дискомфорту. Утримувати таке положення до 30 с, 2–4 повтори кожної вправи.

Частота: > 2-3 разів на тиждень.

Тип: статичні, динамічні, техніка пропріоцептивної нейром'язової фасилітації (PNF) [28].

2. Дихальні вправи. Основна мета – навчити пацієнта із ХОЗЛ керувати власним диханням, корегувати патерн дихання, допомогти опанувати способи керування задишкою та техніки виведення мокроти. Окрім того, дихальні вправи сприяють поліпшенню легеневої вентиляції та нормалізації вентиляційно-перфузійного співвідношення.

Частота: залежить від завдань індивідуальної програми легеневої реабілітації та стану пацієнта. На початку програми ЛР, особливо, якщо пацієнт із ХОЗЛ розпочав заняття одразу після загострення, дихальні вправи доцільно виконувати >4 разів на тиждень.

3. Вправи для збільшення сили. Вправи для збільшення сили використовують переважно для груп м'язів, які забезпечують більшу функціональність пацієнта у побуті. Зокрема це фізичні вправи для верхніх і нижніх кінцівок. На нашу думку, разом із такими вправами потрібно виконувати вправи для зміцнення м'язів спини та черевного пресу. Слід зазначити, що фізичні вправи силового спрямування позитивно впливають на здатність переносити фізичні навантаження, зменшують ризик падінь. Зміцнення м'язів черевного пресу регулює величину внутрішньочеревного тиску, поліпшує роботу діафрагми.

Початковим варіантом дозування силових вправ є орієнтуватися на рівень прояву задишки та регулювати вагу обтяження, кількість повторів, швидкість виконання вправи, кількість підходів, час на відпочинок між підходами.

Інтенсивність: вага обтяження у вправах на розвиток сили 60-70 % від максимальної, кількість підходів – 2-3, кількість повторів у одному підході – 8-12; вага обтяження у вправах на розвиток силової витривалості – < 50 % від максимальної, кількість підходів ≤ 2, кількість повторів – 15-20.

При корегуванні фізичних вправ на розвиток сили необхідно враховувати супутні захворювання та коморбідність ХОЗЛ.

4. Аеробні вправи. Доступними для пацієнтів є ходьба, «північна» ходьба, вправи з використанням еліптичних тренажерів, їзда на велоергометрі, ергометрія верхньої частини тіла, танці. Для пацієнтів із ХОЗЛ, які мають додаткові захворювання, зокрема опорно-рухового апарату, низку переваг має заняття у воді.

Інтенсивність: від помірної до інтенсивної (50 %–80 % пікової швидкості роботи або 4–6 балів за шкалою BORG).

Тривалість: 20–60 хв в день при помірній та високій інтенсивності, залежно від можливості пацієнта витримувати фізичне навантаження; якщо стан пацієнта не дозволяє, необхідно акумулювати ≥20 хв фізичних вправ у інтервальному тренуванні.

5. *Тренування інспіраторних дихальних м'язів* як рутинне втручання не рекомендоване, оскільки доведено, що аеробні та силові фізичні навантаження збільшують функціональні можливості м'язів. Винятком є пацієнти, які мають зниження сили м'язів, або можуть виконувати аеробні вправи лише з використанням інтервального методу. Інтенсивність цього втручання: 30 % $P_I max$, тривалість однієї сесії – 30 хв в день або 15 хв двічі на день; тривалість: 4–5 днів на тиждень упродовж 2 місяців [24].

Освітня компонента легеневої реабілітації. Достатній рівень обізнаності пацієнтів щодо усіх аспектів захворювання на ХОЗЛ мотивує їх дотримуватися рекомендацій щодо медикаментозного лікування, фізичної терапії, зміни поведінки стосовно харчування, фізичної активності, режиму дня тощо.

Завдання, що стосується надання специфічних знань про ХОЗЛ та різні аспекти життя з цією хворобою, лише на перший погляд є простим. Воно вимагає ґрунтовного підходу до планування, оцінювання, підготовки навчальних і роздаткових матеріалів, наступної підтримки і доступу до освітніх ресурсів. Орієнтовний перелік навчальних тем, які найчастіше рекомендують для пацієнтів із ХОЗЛ наведені у **табл. 3.** Пропонуємо розглядати можливість додаткового висвітлення питань вакцинації, прийому стероїдних таблеток та антибіотиків, оскільки вивчення рівня знань про своє захворювання у пацієнтів із ХОЗЛ виявило найнижчу інформованість та хибні уявлення саме щодо цих тем.

Психосоціальний компонент легеневої реабілітації у певній мірі реалізовують фахівці мультидисциплінарної команди, навіть якщо не залучений психолог. Так, уже на етапі оцінювання за допомогою Госпітальної шкали тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale) виявляють субклінічні або клінічні прояви тривожного чи депресивного стану. У першу чергу це потрібно щоб виявити потребу в залученні психолога для роботи з пацієнтом, зрозуміти наскільки психоемоційний стан пацієнта може впливати на ефективність співпраці під час програми ЛР. Надалі виконання фізичних вправ та реалізація освітнього складника також тісно пов'язані з психосоціальною компонентою. Доведено, що фізичні та дихальні вправи знижують рівень депресії, а пацієнти із вищим рівнем знань про ХОЗЛ мають нижчий рівень депресії.

Індивідуальна програма ЛР розробляється з врахуванням рекомендацій щодо необхідних ком-

Таблиця 3 – Основні теми та зміст освітніх занять для пацієнтів із ХОЗЛ в програмі легеневої реабілітації

№ теми	Назва	Лектор	Необхідні додаткові матеріали
1	Загальна інформація про ХОЗЛ. Нормальна і патологічна анатомія легень	Пульмонолог	презентація, пам'ятка
2	Стратегія медикаментозного лікування ХОЗЛ. Інгалятори	Пульмонолог	презентація, пам'ятка чек лист правильності виконання інгаляцій
3	Фізична терапія при ХОЗЛ: стратегії дихання, методи очищення дихальних шляхів	Фізичний терапевт	презентація, пам'ятка, рекомендації
4	Здоровий спосіб життя: фізична активність, харчування, подолання шкідливих звичок	Пульмонолог, фізичний терапевт	презентація, пам'ятка
5	Раннє розпізнавання і лікування загострень	Пульмонолог	презентація, пам'ятка
6	Самоконтроль. Самоменеджмент	Пульмонолог, фізичний терапевт	презентація, пам'ятка, картка самоменеджменту
7	Фізична терапія при ХОЗЛ: подолання задишки та ощадливе використання власних сил під час щоденної діяльності	Пульмонолог, фізичний терапевт	презентація, пам'ятка

понентів ЛР, потреб і можливостей пацієнта та закладу,в якому проводять легеневу реабілітацію. Тривалість реабілітаційних заходів може бути сталою (встановленою закладом / особою, які надають ЛР), або змінною (підібраною для конкретного пацієнта); основною умовою є те, що ця тривалість не повинна бути меншою, ніж 6 тижнів. Зміст освітнього компоненту та фізичної терапії підбирають за результатом реабілітаційного обстеження, також він повинен враховувати вимоги до тематичного наповнення, обсягу та інтенсивності втручань.

Орієнтовний план реалізації компонентів восьмитижневої програми ЛР для пацієнтів із ХОЗЛ наведено у **табл. 4**.

Повторне оцінювання проводять щоб оцінити результати реалізованих втручань на момент завершення програми ЛР, виявити зміни у функціональному стані серцево-судинної та дихальної систем, рівень фізичної працездатності, якості життя. Врахування цих даних дає змогу надати рекомендації щодо необхідних надалі заходів для пацієнта, щодо фізичної терапії вдома та запланувати подальшу легеневу реабілітацію і спостереження.

Завершення програми/ подальше спостереження. Одним із завдань ЛР є сприяти тривалому збереженню досягнень програми. Цьому допомагає зміна поведінки, зокрема дотримання впродовж тривалого часу рекомендацій щодо фізичних вправ. Хорошою практикою є післяреабілітаційний супровід, хоча це не є обов'язковим компонентом ЛР. Формати такого супроводу можуть бути дуже різні та залежать в першу чергу від можливостей особи/організації, яка надає послуги. Це можуть бути додаткові програми з фізичними вправами, клуби із виконання дихальних вправ, on-line

Таблиця 4 – План реалізації основних компонентів програми легеневої реабілітації для пацієнтів із ХОЗЛ

Тиждень	Заходи (виконавці)	Обсяг та зміст фізичної терапії
1	1. **Реабілітаційне обстеження** (фахівці МДК) 2. **Ввідна зустріч щодо організації та змісту програми легеневої реабілітації** (фахівець МДК) 3. **Освітнє заняття.** Тема: «Загальна інформація про ХОЗЛ. Нормальна і патологічна анатомія легень» 4. **Фізична терапія** (фізичний терапевт)	40 хв, сеанс 1 45 хв, сеанс 2 45 хв, сеанс 3 Один із сеансів може бути проведений самостійно, без контролю фізичного терапевта ФА* в межах ФТ – **95 хв** ФАс в межах ФТ – **35 хв** ФАа – **55 хв**
2	1. **Освітнє заняття.** Тема: «Стратегія медикаментозного лікування ХОЗЛ. Інгалятори» 2. **Фізична терапія** (фізичний терапевт) 3.** **Зустріч із фахівцем МДК** (за потреби, розглянути залучення психолога, дієтолога, логопеда, ерготерапевта тощо)	40 хв, сеанс 4 50 хв, сеанс 5 50 хв, сеанс 6 Один із сеансів може бути проведений самостійно, без контролю фізичного терапевта ФА* в межах ФТ – **100 хв** ФАс в межах ФТ – **40 хв** ФАа – **55 хв**

Закінчення табл. 4

Тиж-день	Заходи (виконавці)	Обсяг та зміст фізичної терапії
3	1. **Освітнє заняття.** Тема: «Фізична терапія при ХОЗЛ: стратегії дихання, методи очищення дихальних шляхів» 2. **Фізична терапія** (фізичний терапевт) 3.** **Зустріч із фахівцем МДК** (розглянути можливість залучення психолога, дієтолога, логопеда, ерготерапевта тощо)	40 хв, сеанс 7 50 хв, сеанс 8 50 хв, сеанс 9 Один із сеансів може бути проведений самостійно, без контролю фізичного терапевта ФА* в межах ФТ – **95 хв** ФАс в межах ФТ – **45 хв** ФАа – **60 хв**
4	1. **Освітнє заняття.** Тема: «Здоровий спосіб життя: фізична активність, харчування, подолання шкідливих звичок» 2. **Фізична терапія** (фізичний терапевт) 3.** **Зустріч із фахівцем МДК** (розглянути у разі необхідності залучення психолога, дієтолога, логопеда, ерготерапевта тощо)	40 хв, сеанс 10 50 хв, сеанс 11 50 хв, сеанс 12 Один із сеансів може бути проведений самостійно, без контролю фізичного терапевта ФА* в межах ФТ – **90 хв** ФАс в межах ФТ – **50 хв** ФАа – **65 хв**
5	1. **Освітнє заняття.** Тема: «Раннє розпізнавання і лікування загострень» 2. **Фізична терапія** (фізичний терапевт) 3.** **Зустріч із фахівцем МДК** (розглянути можливість залучення психолога, дієтолога, логопеда, ерготерапевта тощо)	40 хв, сеанс 13 60 хв, сеанс 14 60 хв, сеанс 15 Один із сеансів може бути проведений самостійно, без контролю фізичного терапевта ФА* в межах ФТ – **105 хв** ФАс в межах ФТ – **55 хв** ФАа – **65 хв**
6	1. **Освітнє заняття.** Тема: «Самоконтроль. Самоменеджмент» 2. **Фізична терапія**(фізичний терапевт) 3.** **Зустріч із фахівцем МДК** (розглянути можливість залучення психолога, дієтолога, логопеда, ерготерапевта тощо)	40 хв, сеанс 16 60 хв, сеанс 17 60 хв, сеанс 18 Один із сеансів може бути проведений самостійно, без контролю фізичного терапевта ФА* в межах ФТ – **100 хв** ФАс в межах ФТ – **60 хв** ФАа – **70 хв**
7	1. **Освітнє заняття.** Тема: «Фізична терапія при ХОЗЛ: подолання задишки та ощадливе використання власних сил під час щоденної діяльності» 2. **Фізична терапія** (фізичний терапевт) 3.** **Зустріч із фахівцем МДК** (розглянути можливість залучення психолога, дієтолога, логопеда, ерготерапевта тощо)	40 хв, сеанс 19 60 хв, сеанс 20 60 хв, сеанс 21 Один із сеансів може бути проведений самостійно, без контролю фізичного терапевта ФА* в межах ФТ – **100 хв** ФАс в межах ФТ – **60 хв** ФАа – **70 хв**
8	1. **Освітнє заняття.** Тема на вибір 2. **Фізична терапія** (фізичний терапевт) 3. **Обстеження та оцінювання**	40 хв, сеанс 22 60 хв, сеанс 23 60 хв, сеанс 24 Один із сеансів може бути проведений самостійно, без контролю фізичного терапевта ФА* в межах ФТ – **100 хв** ФАс в межах ФТ – **60 хв** ФАа – **70 хв**

Примітки: **МДК** – мультидисциплінарна команда; **ФТ** – фізична терапія; **ФА*** – фізична активність, яка забезпечується за допомогою занять із фізичної терапії (розтяг та збільшення амплітуди рухів у великих суглобах та грудній клітці, дихальні вправи); **ФАс** – фізична активність, яка забезпечується за допомогою занять із фізичної терапії (вправи для збільшення сили); **ФАа** – фізична активність, яка забезпечується самостійною аеробною активністю; ******– не обов'язковий захід, планується за потреби, відповідно до результатів реабілітаційного обстеження.

програми або організований (з метою підтримки) зв'язок з пацієнтом за допомогою різних засобів зв'язку.

Обговорення отриманих результатів. Практика ефективного застосування різних лікувальних, освітніх та реабілітаційних заходів для поліпшення функціонального стану людини з респіраторними порушеннями існує давно. Однак, враховуючи поширеність хронічних респіраторних захворювання і те, що для них характерні системні порушення, які порушують роботу різних органів, а не тільки дихальної системи, актуальною є система заходів з науково доведеною ефективністю.

Перша багатокомпонентна програма ЛР була розроблена в США наприкінці 60-их рр. XX. Ця програма була широко відома як модель Петті (Petty model), яка продемонструвала значне підвищення толерантності до фізичних вправ, зменшення частоти госпіталізацій та поліпшення функції легень наприкінці 1 року спостережень. У 1970 році комітет American College of Chest Physicians окреслив ЛР для людей із ХОЗЛ, а у 1980 р. Американське торакальне товариство (American Thoracic Society) описало компоненти ЛР для хворих на легеневі захворювання. У 90-их рр. вже були представлені дані, які виявили корисні фізіологічні адаптації, спричинені програмами легеневої реабілітації, зокрема, поліпшення якості життя пацієнта, зменшення задишки. У 2003 р. ЛР була включена в алгоритм управління стабільним ХОЗЛ [29].

Практикою ведення пацієнтів з ХОЗЛ є ЛР, яка на сьогодні є ключовим компонентом менеджменту людей із ХОЗЛ. Американське торакальне товариство та Європейське респіраторне товариство (European Respiratory Society) підсумували результати наукових досліджень у цьому напрямку та запропонували таке визначення ЛР: «Легенева реабілітація – це комплексне втручання, що ґрунтується на ретельному оцінюванні пацієнта, з наступною індивідуальною терапією, та містить, але не обмежене фізичними вправами, освітою та змінами поведінки, має за мету поліпшити фізичний та психічний стан людей з хронічними респіраторними захворюваннями, сприяти, щоб вони впродовж тривалого часу дотримувалися поведінки, що зміцнює здоров'я». Терапевтична ефективність ЛР на сьогодні є встановленою і підтвердженою значною кількістю клінічних випробувань [30]. Тривалість програм ЛР реабілітації коливається від 4 до 8–12 тижнів і більше. Найбільш ефективними є програми ЛР тривалістю 8 і більше тижнів.

На жаль повністю дотриматися вимог до програм ЛР в Україні на даний час не видається можливим. Програми ЛР реабілітації західного зразка повинні бути адаптованими до вітчизняних умов та можливостей. У першу чергу, проблемою є відсутність державного фінансового забезпечення програм ЛР. Якщо у гострий період захворювання госпіталізовані пацієнти отримують фізичну терапію, то після виписування із стаціонару комплексні державні програми надання реабілітаційної допомоги пацієнтам із ХОЗЛ відсутні.

Слід зазначити, що на сьогодні складно реалізувати такі обов'язкові заходи провідних західних програм ЛР як оцінювання фізичної працездатності за допомогою тестів з максимальним навантаженням, проведення аеробних тренувань у приміщеннях закладів охорони здоров'я, додаткове надання кисню під час занять з фізичної терапії, залучення якнайбільшої кількості різних фахівців, окрім пульмонолога та фізичного терапевта (наприклад, ерготерапевта, логопеда, психолога тощо). Причиною цього є відсутність необхідного матеріально-технічного та кадрового забезпечення.

Висновки. З урахуванням сучасних клінічних настанов, рекомендацій та наукових досліджень, охарактеризовано основні компоненти легеневої реабілітації та етапи програми легеневої реабілітації. Основними компонентами легеневої реабілітації є оцінювання, освітній компонент, фізична терапія, психосоціальна підтримка, зміна та дотримання здоров'язбережної поведінки. Етапами програми є реабілітаційне обстеження, планування; втручання, повторне оцінювання, завершення/ подальше спостереження.

Розроблена програма легеневої реабілітації акцентована на оцінюванні, фізичній терапії, реалізації освітнього та психосоціального компоненту легеневої реабілітації. Укладена програма є пацієнт-орієнтованою, спрямованою на управління прихильністю пацієнта до лікування, підвищення рівня щоденного функціонування та якості життя. Програмою передбачено у разі потреби/ можливості, реалізувати інші компоненти легеневої реабілітації.

Перспективи подальших досліджень. Розробити силабус навчальної програми для реалізації освітнього компоненту, дидактичні матеріали та щоденник проходження програми ЛР пацієнтів із ХОЗЛ.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

References

1. Spruit MA, Pitta F, McAuley E, ZuWallack RL, Nici L. Pulmonary Rehabilitation and Physical Activity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192: 924–33.

2. 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; 43: 1326–37. doi: 10.1164/rccm.201309-1634ST
3. World health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation Report – 39. 2020; 2. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200228-sitrep-39-covid-19.pdf?sfvrsn=5bbf3e7d_4
4. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020; 87: 281. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6
5. Huang P, Liu T, Huang L, Liu H, Lei M, Xu W, et al. Use of Chest CT in Combination with Negative RT-PCR Assay for the 2019 Novel Coronavirus but High Clinical Suspicion. *Radiology.* 2020; 295: 22–3. doi: 10.1148/radiol.2020200330
6. Yang F, Liu N, Wu JY, Hu LL, Su GS, Zheng NS. Pulmonary rehabilitation guidelines in the principle of 4S for patients infected with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi.* 2020; 43: E004. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0004
7. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated with Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol.* 2020; 1. doi: 10.1097/rli.0000000000000672
8. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol.* 2020; 1–9. doi: 10.1007/s00330-020-06801-0
9. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology.* 2020; 200463. doi: 10.1148/radiol.2020200463
10. Wu J, Wu X, Zeng W, Guo D, Fang Z, Chen L, et al. Chest CT Findings in Patients with Corona Virus Disease 2019 and its Relationship with Clinical Features. *Invest Radiol.* 2020; 1. doi: 10.1097/rli.0000000000000670
11. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Feb 24; 20(4): P425-34. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
12. Pan Y, Guan H, Zhou S, Wang Y, Li Q, Zhu T, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol.* 2020 Feb; 1–4. doi: 10.1007/s00330-020-06731-x
13. Bissett B, Hodgson C. Physiotherapy Management for COVID-19 in the Acute Hospital Setting: Recommendations to guide clinical practice. 2020.
14. Wang J, Wang BJ, Yang JC, Wang MY, Chen C, Luo GX, et al. Advances in the research of mechanism of pulmonary fibrosis induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding therapeutic measures. Zhonghua shaoshang zazhi, *Chinese J Burn.* 2020; 36: E006.
15. Collins EG, Bauldoff G, Carlin B, Crouch R, Emery CF, Garvey C, et al. Clinical Competency Guidelines for Pulmonary Rehabilitation Professionals. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2014; 34(5): 291–302.
16. Institute of Medicine. Committee on the Health Professions Education S, Greiner A, Knebel E, et al. Health professions education: a bridge to quality. *National Academies Press*. 2003. doi: /10.17226/10681.
17. Zeind CS, Blagg JD, Amato MG, Jacobson S. Incorporation of institute of medicine competency recommendations within doctor of pharmacy curricula. *Am J Pharm Educ.*2012; 76(5): 83. doi: 10.5688/ajpe76583
18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket guide to copd diagnosis, management, and prevention: A Guide for Health Care Professionals. 2019. Available from: www.goldcopd.org
19. Yang IA, Brown JL, George J, Jenkins S, McDonald CF, McDonald VM, et al. COPD-X Australian and New Zealand guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: 2017 update. *Med J Aust*. 2017; 207(10): 436–42.
20. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, et al. Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med.* 2011; 155(3): 179-91.
21. Tymruk-Skoropad K, Pavlova Yu. Kryteriyi vyboru ta zmist fizychnoyi terapiyi osib iz khronichnym obstruktyvnym zakhvoryuvannyam legen [Selection criteria and content of physical therapy for people with chronic obstructive pulmonary disease]. *Fizychne vykhovannya, sport i kultura zdorov'ya u suchasnomu suspilstvi.* 2019; 4: 96–108. [Ukrainian]
22. Tarigan AP, Pandia P, Mutiara E, Pradana A, Rhinsilva E, Efriyandi E. Impact of Lower-Limb Endurance Training on Dyspnea and Lung Functions in Patients with COPD. *Open access Maced J Med Sci.* 2018; 6(12): 2354–8.
23. Tymruk-Skoropad KA. Metody doslidzhennya efektyvnosti fizychnoyi terapiyi ta legenevoyi reabilitatsiyi osib z khronichnym obstruktyvnym zakhvoryuvannyam legen (analiz systematychnykh oglyadiv). *Zdorov'ya, sport, reabilitatsiya.* 2018; 4: 148–157. [Ukrainian]
24. Champaign I. Guidelines for Pulmonary Rehabilitation Programs. 2020.

25. Tymruk-Skoropad KA. Pervynne otsinyuvannya ta planuvannya fizychnoyi terapiyi patsiyentiv iz khronichnym obstruktyvnym zakhvoryuvannyam legen z vykorystannyam instrumentiv na osnovi Mizhnarodnoyi klasyfikatsiyi funktsionuvannya. *Fizychna aktyvnist, zdorov'ya i sport.* 2018; 1: 45–53. [Ukrainian]
26. Tymruk-Skoropad KA, Pavlova IO, Mazepa MA. System of control in the organization of pulmonary rehabilitation of persons with chronic obstructive pulmonary disease. *Health, Sport, Rehabilitation.* 2019; 5: 69–79.
27. ICF Case Studies - Introduction to ICF-based Documentation Tools and Rehab-Cycle. Available from: https://www.icf-casestudies.org/introduction/introduction-to-icf-based-documentation-tools-and-rehab-cycle-2/introduction-to-icfbased-documentation-tools-and-rehab-cycle
28. ACSM Guidelines for Exercise Testing and Prescription 10th | Nicolas Sepulveda Cisternas - Academia.edu. Available from: https://www.academia.edu/36843773/ACSM_Guidelines_for_Exercise_Testing_and_Prescription_10th (accessed 27 March 2020).
29. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Apr; 163(5): 1256-76.
30. Singh SJ, Steiner MC. Pulmonary rehabilitation; what's in a name? *Thorax* 2013; 68: 899–901.

УДК 615.825:612.746:[612.2]

ПРОГРАММА ЛЕГОЧНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ

Тимрук-Скоропад Е., Павлова Ю.

Резюме. Легочная реабилитация имеет научно доказанную эффективность в улучшение психического, физического здоровья и качества жизни людей с хроническими заболеваниями органов дыхания.

В связи с широкой распространенностью хронических заболеваний органов дыхания в мире и Украине количество людей, нуждающихся в легочной реабилитации огромна. Эта ситуация ухудшается вследствие вспышки пандемии вируса SARS-CoV-2 и осложнениями COVID-19 со стороны дыхательной системы. Ряд этих патологических изменений являются необратимыми, и ведут к необходимости привлечения людей, переболевших пневмонией, вызванной COVID-19, к эффективным программам реабилитации.

Внедрение качественной, научно обоснованной системы легочной реабилитации в Украине на начальном этапе. Обоснование программы легочной реабилитации с учетом существующих клинических руководств и ее адаптация к отечественным условиям является актуальным.

Цель исследования – обосновать структуру и программу легочной реабилитации пациентов с заболеваниями органов дыхания (на примере хронического легочного заболевания легких).

Организация и реализация программы легочной реабилитации требует специалистов, которые способны тесно взаимодействовать друг с другом (мультидисциплинарная команда) и компетентные в задачах легочной реабилитации, понимают потребности пациента и ориентированы на них.

Сформулированы общие и специальные компетентности специалистов, которые обеспечивают программу легочной реабилитации, обязательные компоненты и этапы реализации программы, приведено содержание образования и мероприятий физической терапии.

Предложен план реализации основных компонентов для пациентов с хроническим легочным заболеванием легких в пределах 8-недельной программы легочной реабилитации.

Основными компонентами легочной реабилитации является оценивание, образовательный компонент, физическая терапия, психосоциальная поддержка, изменение и соблюдение здорового поведения. Этапами программы является реабилитационное обследование, планирование; вмешательства, повторное оценивание, завершение / последующее наблюдение. Предлагаемая программа является пациент-ориентированной, направленной на управление расположением пациента к лечению, повышение уровня ежедневного функционирования и качества жизни.

Ключевые слова: физическая терапия, хроническое легочное заболевание легких, физические упражнения, дыхательные упражнения, COVID-19.

UDC 615.825:612.746:[612.2]

Pulmonary Rehabilitation Program for Patients with COPD

Tymruk-Skoropad K., Pavlova Iu.

Abstract. Pulmonary rehabilitation is known to improve the mental, physical health and quality of life of people with chronic diseases and pathological conditions of the respiratory system.

Due to the high prevalence of chronic respiratory diseases in the world and Ukraine, the number of people who need pulmonary rehabilitation is huge. This situation is exacerbated by the outbreak of the SARS-CoV-2 virus pandemic and respiratory complications of COVID-19. A number of pathological changes in the lungs after pneumonia caused by COVID-19 are irreversible and will potentially increase need to involve people after pneumonia with effective rehabilitation programs.

The introduction of the qualitative, evidence-based system of pulmonary rehabilitation in Ukraine is at an early stage. Although it is absolutely topical to substantiate a pulmonary rehabilitation program, taking into account existing clinical guidelines and their adaptation to domestic conditions.

The purpose of the study was to substantiate the structure and program of pulmonary rehabilitation for patients with respiratory diseases (on example of chronic pulmonary disease).

Results and discussion. The organization and implementation of a pulmonary rehabilitation program requires specialists who are able to work closely with each other (multidisciplinary team), are competent in the tasks of pulmonary rehabilitation, understand the patient's needs and are focused on them.

The general and special competencies of the specialists providing the pulmonary rehabilitation program, the obligatory components and stages of the program realization are formulated, the content of education and physical therapy measures are given. A plan for the implementation of major components for chronic pulmonary disease patients within the 8-week pulmonary rehabilitation program is proposed.

Today in Ukraine it is difficult to implement such mandatory measures of leading western pulmonary rehabilitation programs as physical capacity assessment with maximum load tests, aerobic training in clinics, additional oxygen supply during physical therapy, attracting as much as possible different specialists, except for the pulmonologist and physical therapist (for example, occupational therapist, speech therapist, psychologist, etc.).

Conclusion. The main components of pulmonary rehabilitation are assessment, educational component, physical therapy, psychosocial support, change and adherence to health behaviors. The stages of the program are assessment, planning intervention, re-evaluation, completion / follow-up. The proposed program is patient-oriented, aimed at managing the patient's adherence to treatment, enhancing daily functioning and quality of life.

Keywords: physical therapy, chronic pulmonary disease, physical exercises, breathing exercises, COVID-19.

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.

Стаття надійшла 30.03.2020 р.
Рекомендовано до друку on-line рішенням редакційної колегії після рецензування

ЛЕКЦІЇ

DOI: 10.26693/jmbs05.03.378
УДК 612/613:378

Степанчук А. П.

АНАТОМІЧНА БУДОВА ОРГАНА ЗОРУ. ЗОРОВИЙ АНАЛІЗАТОР. РОЗВИТОК ОРГАНА ЗОРУ. ПРИРОДЖЕНІ ВАДИ РОЗВИТКУ ОКА

Українська медична стоматологічна академія, Полтава, Україна

cvetkovajj@gmail.com

Очне яблуко майже кулястої форми, дещо стиснено у вентро-дорсальному напрямку. Довжина зовнішньої і внутрішньої вісі ока та його поперечний діаметр біля 24 мм. Якщо форма ока і величина вісі ока суттєво змінюється під час розвитку, то виникає природжена вада ока: мікрофтальмія, міопія, гіперметропія, циклопія.

Капсула очного яблука складається з трьох оболонок: волокнистої, судинної і сітківки. Волокниста оболонка представлена прозорою рогівкою і білковою оболонкою. Остання містить в своїй товщі венозну пазуху, яка є основним шляхом відтоку водянистої вологи із ока. Форма і прозорість рогівки впливають на рефракцію світла і якість зору. При порушені структури і величини випинання її кривини виникають природжені вади: кератоглобус, кератоконус, макрокорнеа, мікрокорнеа.

Судинна оболонка ока багата на пігмент і кровоносні судини. Вона поділяється на три різні відділи за функцією та будовою: власна судинна оболонка, війкове тіло, райдужка. Унікальність будови війкового тіла забезпечує акомодацію (зміна кривини кришталика) при скороченні війкового м'яза та секрецію водянистої вологи ока війковими відростками. Райдужка є діафрагмою ока і розмежовує передню камеру від задньої та через наявну в її центрі зіницю регулює величину діаметра світла, що падає на сітківку. Форма зіниці та її діаметр залежать від тонусу м'яза-розширювача і м'яза-звужувача зіниці. Колір райдужки визначається наявністю в її стромі пігментних клітин. Природжені вади судинної оболонки: відсутність райдужки, зіниці; щілиноподібний дефект райдужки, щілиноподібна зіниця; наявність декількох зіниць; звуження та розширення зіниць, неоднаковий діаметр зіниць.

У найважливішій оболонці ока сітківки розташовуються палички і колбочки (фоторецепторні клітини), які забезпечують сприйняття сутінкового, денного і колірного зору. У центрі сітківки знаходиться диск зорового нерва (сліпа пляма), а латерально від нього жовта пляма (ділянка найвищої зорової здатності ока). Порушення внутрішньоутробного розвитку сітківки призводить до природжених вад: аплазія сітківки, гіпоплазія сітківки, колобома сітківки, ахромазія.

Зоровий нерв утворений аксонами гангліозних нервових клітин сітківки (III нейрон зорового шляху). Палички і колбочки (I нейрон) своїми відростками закінчуються на біполярних нервових клітинах сітківки (II нейрон). Зорові нерви проходить через зорові канали у порожнину черепа і утворюють зорове перехрестя. Далі зоровий шлях проходить у латеральне колінчасте тіло (IV нейрон) і закінчується в корі головного мозку. Внутрішньоутробні порушення розвитку гангліозних клітин і їх численності призводять до природжених вад зорових нервів як: аплазія, гіпоплазія, колобома диска зорового нерва.

Довільні і рефлекторні рухи очних яблук можуть відбуватися навколо фронтальної і вертикальної вісі. Ці обертання ока забезпечують зовнішні м'язи. При порушенні їхньої іннервації спостерігається розбіжна та збіжна косоокість, блефароптоз.

Захист ока від пересихання забезпечується сльозами, які продукує сльозова залоза. Сльозовий шлях (сльозовий струмок, озеро, сосочки, точки, сльозові канальці, сльозовий мішок, нососльозова протока) відводить сльози із кон'юнктивального мішка.

Ключові слова: око, білкова оболонка, рогівка, райдужка, сітківка, війкове тіло, зоровий нерв.

Вступ. ***Органи чуттів (organa sensuum seu organa sensoria)***, або аналізатори – це складні морфо-функціональні утворення, що здійснюють сприйняття, проведення і аналіз нервового збудження. З п'яти основних видів чуттів, зір є найбільш спеціалізованим і найскладнішим – це результат сенсорного сприйняття і його психічного опрацювання.

Людина через зоровий аналізатор отримує до 85 % інформації із зовнішнього світу. Зір забезпечує зберігання і підтримку пози людини, її орієнтацію і відношення до оточуючого світу та інші складні координовані процеси. Подразником зорового аналізатора служить видимий спектр електромагнітних хвиль у межах від 400 до 800 нм. У немовлят функція зорового аналізатора посилюється на першому році життя, а у людей старечого віку функція його знижується [1, 2].

Відповідно даним ВОЗ у світі 36 мільйонів людей з втратою зору і ще 405,5 мільйонів хворіють різними дефектами зору. За прогнозами число сліпих людей на нашій планеті до 2020 року збільшиться до 75 мільйонів людей. Кожні 5 секунд в світі сліпне одна доросла людини, а щохвилини – дитина [3]. В Україні точної офіційної статистики щодо кількості незрячих людей немає, за неофіційними даними – це приблизно 100 тисяч людей, з них понад 10 тисяч – діти [4]. В Україні в 2011 році налічувалось понад 8 тисяч дітей інвалідів по зору [5, 6].

Аналізатором називається частина нервової системи, що складається з безлічі спеціалізованих рецепторів, нервових клітин та нервів, які їх з'єднують. Відмінними рисами аналізаторів є:1) висока специфічність до агента; 2) тісний взаємозв'язок і взаємозамінність аналізаторів; 3) адаптація до малої чи великої сили подразника; 4) відповідна реакція на надсильне подразнення іншого аналізатора [7, 8].

У складі зорового аналізатора є наступні складові [2, 7, 9]: 1 – периферійна частина – спеціалізовані рецептори розташовані в очному яблуці; 2 – кондуктор (провідник) – це нервовий шлях зорового нерву, який проводить нервове подразнення; 3 – підкіркові центри; 4 – кірковий кінець аналізатора – нейрони зорової кори головного мозку, де відбувається синтез і аналіз отриманих відчуттів, тобто формування зорового образу.

Орган зору (organum visus s. visuale) або ***око (oculus, грец. – ophthalmos)*** складається з очного яблука (bulbus oculi) і оточуючих його допоміжних органів (organa oculi accessoria).

З морфофункціональної точки зору в складі очного яблука доцільно виділити дві системи: перша – це структури утворів ока, що забезпечують фокусування зображення на сітківці і функціонування світлосприймаючої системи за різних умов освітленості, а друга – світлосприймаюча – сітківка. З анатомічної точки зору в складі очного яблука розрізняють капсулу та ядро. Капсула очного яблука (capsula bulbi) складається з трьох оболонок: зовнішньої – волокнистої (tunica fibrosa), середньої – судинної (tunica vasculosa), внутрішньої – чутливої, або сітківки (tunica interna s. tunica sensoria s. retina). Ядро формують світлозаломлюючі середовища – кришталик (lens), склисте тіло (corpus vitreum) і камери очного яблука (camera bulbi), що заповнені водянистою вологою (humor aquosus).

Очне яблуко переважно кулястої форми, дещо стиснено у вентро-дорсальному напрямку. Маса ока у дорослої людини в середньому – 7,5 г, об'єм – 7,2 см^3. Довжина зовнішньої вісі ока біля 24 мм, внутрішньої – 21 мм, поперечний діаметр біля 24 мм, вертикальний – 23 мм. На очному яблуці виділяють: передній полюс (найбільш виступаюча ділянка зовнішньої поверхні рогівки) та задній полюс (це ділянка, яка розташована латерально від виходу зорового нерва з ока). Лінія, яка з'єднує полюси – це зовнішня вісь ока. Внутрішня вісь ока проходить від центра внутрішньої поверхні рогівки до сітківки ока. Зорова вісь ока проходить від переднього полюса до центральної ямки сітківки. Найбільша окружність ока, перпендикулярна зовнішній вісі ока, називається екватором ока. Екватор ділить очне яблуко на передній та задній сегменти. Меридіани з'єднують обидва полюса по колу очного яблука, йдуть паралельно зовнішній вісі ока й перпендикулярно до екватора.

Зовнішня, волокниста оболонка ока виконує захисну і формоутворювальну функції та складається з переднього прозорого відділу – рогівки (cornea) і заднього непрозорого – білкової оболонки (sclera), яка має біле забарвлення. При переході рогівки в склеру утворюється борозна білкової оболонки (sulcus sclerae), в товщі якої серед колагенових волокон міститься венозна пазуха білкової оболонки (sinus venosus sclerae) або канал Шлемма. Слід зазначити, що венозна пазуха білкової оболонки є основним шляхом відтоку водянистої вологи з ока. Із задньої камери очного яблука відтік водянистої вологи відбувається плоскою частиною війкового тіла у навколосудинний простір, безпосередньо до пояскових просторів (канал Петіта) і далі до системи завиткових вен. Можливо відтік водянистої вологи відбувається ще і через канал склистого тіла у периваскулярні та периневрaльні простори

судин сітківки та зорового нерва. Закупорка або перетискання шляхів циркуляції водянистої вологи призводить до небезпечного для ока підвищення внутрішньоочного тиску (глаукоми).

Судинна оболонка очного яблука (tunica vasculosa bulbi, s. uvea) поділяється на власне судинну оболонку (choroidea) (забезпечує трофіку), війкове тіло (corpus ciliare) (фіксує кришталик, забезпечує процес акомодації, бере участь у продукції водянистої вологи та відіграє роль теплового колектора ока) і райдужку (iris). Райдужка – це пухка сполучна тканина, яка містить мікросудини, пігментні клітини (від кількості яких залежить колір очей) та гладкі м'язи. Гладкі м'язи, які розташовані в райдужці радіально, називаються м'язом-розширювачем зіниці, а ті м'язові волокна, які мають коловий напрямок – м'язом-звужувачем зіниці. Зіничний край райдужки обмежує зіницю (pupilla) і від величини його діаметра залежить проходження кількості світла. Міоз – це звуження зіниць, а мідріаз – розширення. Війковий край райдужки переходить у війкове тіло і рогівку утворюючи райдужково-рогівковий кут, в межах якого є простори Фонтана. Через останні водяниста волога ока з передньої камери надходить до венозної пазухи білкової оболонки.

Внутрішня оболонка, або сітківка, побудована досить складно. У ній виділяють дві неоднакові за розмірами частини: передня (менша) – сліпа частина (pars caeca retinae), яка не містить фоточутливих клітин та задня (більша) – зорова (pars optica retinae). У зоровій частині сітківки розташовуються фоторецепторні клітини – це палички і колбочки. Палички забезпечують сприйняття сутінкового зору, а колбочки – денний і колірний зір. У центрі сітківки знаходиться диск зорового нерва (discus nervi optici), в його межах відсутні фоторецепторні клітини, тому цю ділянку називають «сліпою плямою». У центральній частині зорового диска є заглибина, через яку проходять судини, що живлять сітківку. Латеральніше диска зорового нерва розташовується жовта пляма (macula lutea), в центрі якої є центральна ямка (fovea centralis), в глибіні якої є ще менша ямочка (foveola) – найбільш чутлива до світла ділянка сітківки, яка відповідає за чіткий зір і містить тільки колбочки [1, 9].

Ядро очного яблука складають: кришталик, склисте тіло і водяниста волога передньої і задньої камер ока.

Кришталик (lens) має форму двоопуклої лінзи, не містить судин і нервів, розташований за райдужкою. Речовина кришталика складається з епітеліальних клітин, які мають шістикутову форму. У його складі розрізняють капсулу і ядро. Головне значення у фіксації кришталика належить війковому пояску (zonula ciliaris) – зв'язці Цинна. Остання складається з численних пояскових волокон, що прямують від війкового тіла до екватора кришталика та обмежовують пояскові простори (канал Петіта), заповнені водянистою вологою. Кришталик завдяки своїй еластичності і скороченню війкового м'яза, змінює опуклість, яка визначає зміну його заломлюючої сили – акомодації. При скороченні війкового м'яза (акомодаційне напруження) – власна судинна оболонка підтягується вперед, зменшується натягнення війкового пояска (зв'язки Цинна), послаблюється натягнення капсули кришталика, збільшується кривина кришталика і кришталик стає опуклішим, що дає можливість роздивлятись предмети на близькій відстані. При послабленні війкового м'яза (акомодація в стані спокою) – натягується війковий поясок, натягується капсула кришталика, змінюється його кривина і кришталик стає максимально сплощеним. У людей похилого і старечого віку еластичність кришталика зменшується і це призводить до послаблення акомодації – стареча далекозорість (пресбіопія). Втрата прозорості кришталика призводить до катаракти.

У безпосередній близькості з кришталиком містяться три камери очного яблука: передня, задня і зазадня (склиста). Остання є третьою, найбільшою камерою очного яблука, яка заповнена склистим тілом.

Склисте тіло – драглиста, прозора, безбарвна, з малим вмістом блукаючих клітин кулястої форми маса, що заповнює велику частину порожнини очного яблука і вкрита зовні тонкою склоподібною мембраною. Склисте тіло є слабким заломлюючим середовищем ока, яке підтримує його форму і має значення в обміні водянистої вологи та регулюванні внутрішньоочного тиску.

Водяниста волога продукується епітелієм війкових відростків судинної оболонки. Водяниста волога безбарвна, містить воду, білок, мінеральні солі, глюкозу, аскорбінову кислоту. Із задньої камера ока через зіницю вона проходить у передню камеру, а далі через простори Фонтана у венозну пазуху білкової оболонки, війкові та очноямкові вени.

Додаткові структури ока – це сполучнотканинні утворення очної ямки: окістя очної ямки, очноямкова перегородка, піхва очного яблука та зовнішні м'язи ока. До захисних пристосувань відносяться повіки з віями, кон'юнктива (сполучна оболонка) і сльозовий апарат [10].

Очна ямка, в порожнині якої знаходиться очне яблуко, покрита окістям (periorbita). Окістя зростається в ділянці зорового канала і верхньої очноямкової щілини з твердою оболоною головного мозку. В інших місцях очної ямки воно вільно прилягає до її стінок і легко відшаровується від кісток. Очне

яблуко оточене з боків піхвою (vagina bulbi), або Теноновою капсулою, яка пухко з'єднується з білковою оболонкою ока. Щілина між білковою оболонкою та його піхвою отримала назву надбілково-оболонкового простору. На задньому екваторі очного яблука піхва зрощена із піхвою зорового нерва, спереду піхва доходить до склепіння кон'юнктиви. Піхву очного яблука пронизують судини і нерви, а також сухожилки зовнішніх м'язів очного яблука. Між окістям очної ямки та піхвою очного яблука і його зовнішніми м'язами і зоровим нервом залягає пронизана сполучнотканинними перетинками жирова тканина – жирове тіло очної ямки (corpus adiposum orbitae), що виконує роль еластичної подушки для очного яблука. Спереду очна ямка з її вмістом частково закрита очною перегородкою, що бере початок від окістя надочноямкового та підочноямкового країв очної ямки і прикріплюється до хрящів верхньої і нижньої повік, а в ділянці присереднього кута ока з'єднується з присередньою зв'язкою повіки. Очноямкова перегородка має отвори для проходження через неї судин і нервів.

Зовнішні м'язи очного яблука – це чотири прямих (верхній, нижній, бічний і присередній) та два косих (верхній і нижній) м'язи, а також і м'яз-підіймач верхньої повіки (м'яз Аранція). Усі рухи правого і лівого очних яблук завжди синхронні, що визначається координуючим впливом центральної нервової системи. Прямі м'язи рухають очне яблуко навколо лобової і вертикальної осі. Косі м'язи рухають його навколо сагітальної осі. Коли всі м'язи очного яблука мають однаковий тонус, зорові осі обох очей направлені паралельно одна до одної. При розгляді близько розташованих предметів відбувається зведення зорових осей обох очей (конвергенція), а при розгляді предметів на відстані – розведення зорових осей обох очей (дивергенція). При підвищенні тонусу м'язів виникає екзофтальм, а при зниженні – ендофтальм.

Повіки (palpebrae, blepharon, блефарит – запалення повік) захищають передню поверхню ока від несприятливого впливу навколишнього середовища і забезпечують рівномірне зволоження рогівки і кон'юнктиви. У повіках розрізняють два шари: поверхневий (передній) — шкірно-м'язовий і глибокий (задній) — кон'юнктивально-хрящовий. Межа між цими двома шарами помітна на вільному краї повіки у вигляді сіруватої лінії, розташованої попереду численних отворів залоз Мейбома (залози хрящів повік). Передній шар верхньої та нижньої повіки містить вії, у волосяні цибулини яких відкриваються вивідні протоки сальних залоз – залоз Цейса. На краю верхньої та нижньої повіки у ділянці присереднього кута очної щілини знаходяться слізні точки, які є початком слізних канальців. У товщі обох повік, ближче до вільного їх краю, закладені пластинки щільної сполучної тканини — хрящі повік. У людини, в порівнянні з мавпами, ці хрящі розвинені значно сильніше, складаючи близько третини висоти повіки. Зовнішня поверхня повік вкрита тонкою шкірою, яка у місці її переходу з верхньої повіки в шкіру ділянки очної ямки утворює надочноямкову борозну.

Кон'юнктива покриває зовнішню поверхню очного яблука, за винятком рогівки, біля краю якої утворюється кільце кон'юнктиви, де епітелій кон'юнктиви переходить в епітелій рогівки. Розрізняють сполучну оболонку повік (tunica conjunctiva palpebrarum) та сполучну оболонку очного яблука (tunica conjunctiva bulbi). Місця переходу сполучної оболонки повік у сполучну оболонку очного яблука називаються верхнім і нижнім склепіннями сполучної оболонки (fornix conjunctivae superior et inferior).

Сльозовий апарат (apparatus lacrimalis) ока включає сльозову залозу (glandula lacrimalis) і сльозовий шлях. Сльозова залоза розташована в однойменній ямці очної ямки, має невеликі розміри (2,5x1,2 см), вивідні протоки якої в кількості 5–12 відкриваються в ділянці верхнього склепіння кон'юнктивального мішка. Сухожилок м'яза-підіймача верхньої повіки (м'яза Аранція) ділить сльозову залозу на очноямкову (pars orbitalis) та повікову частини (pars palpebralis) [11, 12]. Сльозова залоза виділяє прозору, безбарвну рідину – сльозу, яка оберігає око від висихання, сприяє очищенню його зовнішньої поверхні. Сльози (lacrime) містять 98% води, близько 0,1% білка, 0,8% мінеральних солей, слиз, лізоцим (фермент, що діє на бактерії). З кон'юнктивального мішка сльози (частина їх випаровується) течуть по сльозовому струмку (rivus lacrimalis), розміщеному між краєм повіки та очним яблуком, у сльозове озеро(lacus lacrimalis), яке знаходиться у присередньому куті ока. Далі із сльозового озера сльози потрапляють у верхній та нижній сльозові канальці, кожен з яких починається сльозовою точкою (punctum lacrimale), що розташована на верхівці відповідного сльозового сосочка (papilla lacrimalis). У кожному сльозовому канальці розрізняють вертикальну і горизонтальну частини. При цьому кожний сльозовий каналець за своїм ходом утворює коліно, обернене доверху у верхньому сльозовому канальці і донизу – у нижньому. Присередніше коліна розміщена ампула сльозового канальця (ampulla canaliculi lacrimalis). З останньої сльози потрапляють у сльозовий мішок (saccus lacrimalis), що залягає в однойменній ямці на присередній стінці очної ямки. Нижній кінець сльозового мішка безпосередньо переходить в носо-сльозову протоку Феррейна, яка міститься в однойменному каналі та відкривається в нижній носовий

хід. У кон'юнктиві повік можуть бути наявні додаткові сльозові залози Вальдейєра.

Провідний шлях зорового аналізатора. Світлові подразнення сприймаються фоторецепторними клітинами паличками і колбочками (тіло І нейрона) сітківки. Активність паличок залежить від достатньої кількості родопсину та вітаміну А. Далі світлова енергія перетворюється в нервовий імпульс, який сприймають тіла ІІ нейронів – біполярні нервові клітини, які передають імпульс до тіла ІІІ нейрона – гангліозні клітини. Аксони гангліозних клітин формують зоровий нерв (n. opticus). Через зоровий канал зоровий нерв, у супроводі очної артерії (гілки внутрішньої сонної артерії), входить у порожнину черепа і в передперехресній борозні клиноподібної кістки присередні волокна лівого і правого зорових нервів утворюють неповне зорове перехрестя. У зоровому нерві розрізняють внутрішньоочну, очноямкову, канальну та внутрішньочерепну частини. Від зорового перехрестя починається зоровий шлях. Останній поділяється на два корінці: 1) бічний корінець, який обігнувши латерально ніжку мозку направляється до бічного колінчастого тіла (corpus geniculatum laterale) і передає імпульс у його сіру речовину – IV нейрон зорового шляху; 2) присередній корінець – закінчується в сірій речовині верхніх горбків пластинки покрівлі середнього мозку (colliculi superiores tecti mesencephali) – підкірковий центр зору. Зазначимо, що частина волокон бічного корінця зорового шляху віддає також колатералі до іншого підкіркового центра зору – подушки таламуса (pulvinar thalami). Далі шлях проходить в задній ніжці внутрішньої капсули і в складі зорової променистості досягає зорової кори в ділянці острогової борозни потиличної частки. При ушкоджені зорового перехрестя у людини в лівому та в правому оці випадають присередні поля зору на сітківці. При ушкоджені правого зорового шляху випадають праві поля зору в сітківці обох очей, а при ушкоджені лівого зорового шляху – ліві поля зору в сітківці обох очей.

Розвиток органу зору. У людини око формується з декількох зачатків, які мають різне походження, а саме: сітківка і зоровий нерв є похідними стінки переднього мозкового міхура, кришталик виникає з ектодермального епітелію ділянки голови, а білкова і судинна оболонки та інші диференціюються з оточуючої мезенхіми. М'язи очного яблука утворюються з головних міотомів. Око в своєму розвитку проходить кілька етапів. Спочатку стінка переднього мозку утворює зорове заглиблення, яке у ембріона 3,5 тижнів перетворюється в очний міхурець, кулястої форми. Ці очні міхурці швидко ростуть в сторони у напрямку до шкірної ектодерми голови. Оскільки зовнішні частини ростуть швидше від присередніх, то незабаром очні міхурці виявляються з'єднаними з мозковою трубкою за допомогою звуженої частини – очного стебла. У зародка 4 тижнів зовнішня половина стінки очного міхурця інвагінується відповідно до місця прилеглої до нього шкірної ектодерми (ектобласта), що стовщується, внаслідок чого очний міхурець перетворюється у двостінний очний келих, порожнина між подвійною стінкою якого має назву очного шлуночка, який сполучається через канал стебла з порожниною 2-го мозкового міхура (проміжного мозку). Стінка очного стебла також прогинається всередину порожнини стебла і в цю заглибину на дні очного келиха – ембріональну судинну щілину, в яку пізніше вростає артерія склистого тіла. Надалі канал стебла заростає, а стінки його перетворюються в зоровий нерв. На 2-му місяці внутрішньоутробного розвитку обидві стінки очного келиха перетворюються: внутрішня – у нервовий шар сітківки, зовнішня – в пігментний шар сітківки. На 4-5-му тижнях ембріонального розвитку з'являється кришталикова плакода, яка в подальшому перетворюється в кришталиковий міхурець. Мезенхіма, що оточує з периферії стінки очного келиха, перетворюється в білкову і судинну оболонки. Вростаючи в порожнину очного келиха, мезенхіма утворює камери очного яблука і склисте тіло. З ектодерми та мезодермальної мезенхіми утворюється рогівка. Характерна будова очей формується на 12-му тижні внутрішньоутробного розвитку. Повіки роз'єднуються у плодів 7 місяців [1, 7, 12].

Природжені вади очного яблука [1, 2, 3, 4, 6, 13]

Вади очного яблука в цілому

1. Анофтальмія (відсутність очей, яка супроводжується тяжкими черепними аномаліями). Анофтальмія справжня (вкрай рідка вада, яка характеризується відсутністю закладки очей з двох сторін). Анофтальмія несправжня (характеризується зупинкою розвитку очей на стадії очного міхурця; придатки очей збережені, але їх розмір менший чим в нормі; повіки невеликі, орбіта і коньютивальна порожнина дрібні).
2. Гідрофтальм природжений (водянка ока, глаукома природжена, яка характеризується збільшеним оком внаслідок недорозвинення рогівково-райдужного кута і венозної пазухи, що приводить до порушення відтоку водянистої вологи і підвищення внутрішньоочного тиску).
3. Мікрофтальмія (око зменшене до ⅔ свого нормального об'єму).
4. Аномалії рефракції очей: міопія, або короткозорість (характеризується зниженням зору в далечінь внаслідок невідповідності головного фокуса і промені заломлюються перед сітківкою, тому зображення нечіткі, розмиті)

та гіперметропія, або далекозорість (промені заломлюються позаду сітківки) [14].
5. Циклопія, або одноокість (існування однієї орбіти по серединній лінії в ділянці чола, яка містить одне очне яблуко, або у вигляді злиття очей – синофтальмія, які супроводжуються тяжкими черепними та мозковими дефектами) [7, 9].

Вади рогівки

1. Кератоглобус (при генетичному дефекті синтезу еластину виникає стоншення структури рогівки, що призводить до зміни форми рогівки у вигляді кулястого випинання і збільшення радіуса кривини, яке призводить до порушення рефракції і далі зору).
2. Кератоконус (зміна форми рогівки у вигляді конічного випинання) [15].
3. Макрокорнеа (син.: мегалокорнеа; збільшення розмірів рогівки в діаметрі при нормальному внутрішньоочному тиску і відсутності її помутніння).
4. Мікрокорнеа (рогівка мала; зменшення розміру рогівки внаслідок зупинки в передньому відрізку ока на початковій стадії морфогенезу)

Вади судинної оболонки

1. Аніридія (відсутність райдужки) [16].
2. Акорія (відсутність зіниці).
3. Діскорія, або «кошаче око» (зіниця має форму щілини).
4. Ірідоколобома (щілиноподібний однобічний дефект райдужки, який частіше розташований в нижній її частині).
5. Полікорія (наявність декількох зіниць, кожна має свій сфінктер і реагує на світло).
6. Альбінізм очний (відсутність пігменту в райдужці, гострота зору знижена через гіпоплазію або аплазію жовтої плями).
7. Міоз (звуження зіниць, які не реагують на світло в наслідок порушення іннервації м'яза-розширювача зіниці) [17].
8. Мідріаз (розширення зіниць, які не реагують на світло в наслідок порушення іннервації м'яза-звужувача зіниці).
9. Анізокорія (неоднаковий діаметр лівої і правої зіниць).

Вади сітківки

1. Аплазія сітківки, або амавроз природжений (відсутність гангліозних клітин і їх відростків).
2. Гіпоплазія сітківки (менша кількість гангліозних клітин і їх відростків, що супроводжується гіпоплазією зорового нерва).
3. Колобома сітківки (щілиноподібний дефект сітківки ока).

Вади колірного сприйняття

1. Ахромазія (повна колірна сліпота, яка виникає при відсутності колбочок у сітківці ока, всі предмети видно лише в різних відтінках сірого).
2. Протанопія («червоносліпі»; людина не сприймає червоного кольору, а синьо-блакитні промені здаються безбарвними).
3. Дейтеранопія («зеленосліпі»; людина не відрізняє зелених кольорів від темно-червоних і блакитних).
4. Тританопія («фіолетовосліпі»; людина не сприймає промені синього і фіолетового кольору).

Вади кришталика

1. Афакія (відсутність кришталика внаслідок порушення диференцювання ектодерми в кришталик) [18].
2. Сферофакія (кришталик кулястої форми)
3. Мікрофакія (дрібний кришталик)
4. Біфакія (подвійний кришталик виникає у зв'язку із затримкою зворотного розвитку капсуло-пупілярних судин).
5. Ектопія кришталика (зміщення з його нормального розташування).
6. Катаракта («молокоподібне» помутніння кришталика з включенням кальцифікатів різної форми і локалізації).
7. Колобома кришталика (наявність зазублення по периферії кришталика, яке пов'язане із аномалією розвитку війкового тіла і відсутністю зв'язки Цинна).

Вади зорового нерва

1. Аплазія зорового нерва (відсутність аксонів гангліозних клітин сітківки, що спостерігається при важких вадах центральної нервової системи).
2. Гіпоплазія зорового нерва (зменшення кількості аксонів у зв'язку з недорозвиненням гангліозних клітин сітківки, але при цьому центральна артерія та вена у диску зорового нерва наявні).
3. Колобома диска зорового нерва (заглиблення у центрі або по периферії диска зорового нерва як наслідок не закриття ембріональної судинної щілини).

Вади зовнішніх м'язів ока

1. Розбіжна косоокість (strabismus divergens, порушення іннервації верхнього, присереднього і нижнього прямих та нижнього косого м'яза ока
2. Збіжна косоокість (strabismus convergens, порушення іннервації бічного прямого м'яза ока).
3. Блефароптоз (опущення повік, порушення іннервації м'язів-підіймачів повік) [19, 20].

Вади сльозового апарата

1. Дакріостеноз (звуження сльозової протоки).
2. Дакріоцистоцелє (киста сльозової протоки).

Вади повік

1. Анкілоблефарон (повне, або часткове зрощення країв повік, яке призводить до відсутності чи звуження щілини повік).
2. Лагофтальм (син.: «око заяче»; неповне змикання повік внаслідок укорочення повік, яке супроводжується висиханням рогівки і кон'юктиви з розвитком у них вогнищевих і дистрофічних процесів).
3. Блефарофімоз (укорочення повік і щілини повік по горизонталі, яке обумовлено частіше всього зрощенням країв повік; поєднується із птозом, мікрокорнеа).

Заключення. Висвітлені анатомічні особливості будови зорового аналізатора людини обумовлю-

ють його нормальне фізіологічне функціонування, завдяки цьому людина отримує інформацію з навколишнього світу і свого тіла. Далі кожна людина формує суб'єктивні зорові образи, які впливають на її поведінку в соціумі. Природжені вади ока впливають негативно на життя людини в цілому.

References

1. Holovatskyi AS, Cherkasov VH, Sapin MR, Parakhin AI, Kovalchuk OI. *Anatomiia liudyny*. Pidruchnyk u 3 tomakh. Vyd. 5. Vinnytsia: Nova knyha; 2016. 1200 s. [Ukrainian]
2. Rykun VS, Soliannykova OV. *Yzbrannye lektsyy po oftalmolohyy: uchebnoe posobye*. Cheliabynsk; 2009. 136 s. [Russian]
3. Bourne RRA, Flaxman SR, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, et al. Vision Loss Expert Group. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017 Sep; 5(9): 888–97.
4. Multimedijna platforma inomovlennya Ukrayini [Internet]. Kyiv: Vidavnicha sluzhba Ukrinform; 2020 [onovleno 2019 Lis 13; citovano 2020 Lyut 21]. [Ukrainian]. Available from: https://www.ukrinform.ua/rubric-society/2342803-svit-vidznacae-miznarodnij-den-slipih.html
5. Voronenko YuV, Golubchikov MV, Vitovska SO, Rikov SO. *Oftalmologichna dopomoga v Ukrayini za 2005-2014 roki: Analitichno-statistichnij dovidnik.* Kyiv: Logos; 2015. 230 s. [Ukrainian]
6. Savina OM, Rikov SO. Kliniko-epidemiologichni osoblivosti vrodzhenoyi i spadkovoyi ochnoyi patologiyi u ditej. *Arhiv oftalmologiyi Ukrayini*. 2019; 7(1): 7-11. [Ukrainian]
7. Kostylenko YuP, Prylutskyi OK, Hryn VH, Starchenko II. *Anatomiia liudyny (kurs lektsii).* Navchalnyi posibnyk. Poltava: Hontar OV; 2015. 188 s. [Ukrainian]
8. Kostylenko YuP, Starchenko II, Prylutskyi OK, Rohyla VO. *Teoretycheskye predposylky k yzuchenyiu orhanov chuvstv i provodiashchykh putei nervnoi systemy.* Poltava; 2007. 115 s. [Russian]
9. Fedoniuk YaI, Pykaliuk VS, redaktor. *Anatomiia liudyny z klinichnym aspektom: Styslyi pidruchnyk*. Ternopil: Navchalna kniha, «Bohdan»; 2009. 920 s. [Ukrainian]
10. Zavhorodnia NH, Sarzhevska LE, Ivakhnenko OM, Kostrovska KO, Bezuhlyi MB, Mykhalchyk SV. *Anatomiia oka. Metody doslidzhennia v oftalmolohii*. Navch posibnyk dlia studentiv med fak. Zaporizhzhia; 2017. 76 s. [Ukrainian]
11. Sherstiuk OO, Piliuhin AV, Deinega TF, Piliuhin VA, Svintsytska NL. *Anatomicheskiye i stereomorfologicheskiye osobennosti sleznykh i malykh slyunnykh zhelez cheloveka*. Poltava; 2017. 148 s. [Russian]
12. Kulbakh OS, Zavarzyna NIu. *Osnovy anatomyy y fyzyolohyy analyzatorov: uchebnoe posobye.* Spb: OOO "FOLYANT"; 2012. 168 s. [Russian]
13. Bobrova NF, Romanchuk ON. Soputstvuyushaya somaticheskaya patologiya u detej pervogo goda zhizni s porokami organa zreniya. *Oftalmologicheskij zhurnal.* 2016; 1(468): 12-8 [Russian]
14. Dolgova EA, Filatova VS. Ocenka effektivnosti ortokeratologicheskoj korrekcii v lechenii progressiruyushej miopii u detej. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal.* 2017; 13(2): 361-64. [Russian]
15. Avetisov SA, Novikov IA, Pateyuk AS. Keratokonus: etiologicheskie faktory i soputstvuyushie proyavleniya. *Vestnik oftalmologii*. 2014; 4: 110-3. [Russian]
16. Vasileva TA, Hlebnikova OV, Marahonov AV, Petrova NV, Voskresenskaya AA, Pozdeeva NA, i dr. Izuchenie geneticheskih osnov i razrabotka protokolov dlya diagnostiki nasledstvennyh zabolevanij organa zreniya na primere vrozhdennoj aniridii. *Medicinskaya genetika*. 2016; 6: 37-43. [Russian]
17. Sidorenko EI. *Oftalmologiya*. M: GEOTAR-Media; 2006; 408 s. [Russian]
18. Kruglova TB, Hvatova AV. Klassifikaciya vrozhdennyh katarakt. *Rossijskaya pediatricheskaya oftalmologiya*. 2013; 2: 4-11. [Russian]
19. Larionova OV, Dravica LV. Sovremennyj viglyad na epidemiologiyu i etiopatogenez sodruzhestvennogo kosoglaziya. *Problemy zdorovya i ekologii.* 2019; 3: 12-7. [Russian]
20. Kim MH, Cho J, Zhao D, Woo KI, Kim YD, Kim S, et al. Prevalence and associated factors of blepharoptosis in Korean adult population: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2011. *Eye.* 2017; 31: 940–6.

УДК 612/613:378

АНАТОМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ОРГАНА ЗРЕНИЯ. ЗРИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗАТОР. РАЗВИТИЕ ОРГАНА ЗРЕНИЯ. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ГЛАЗА

Степанчук А. П.

Резюме. Глаз имеет почти округлую форму, несколько сдавленную в вентро-дорсальном направлении. Длина наружной и внутренней оси глаза, а также поперечного диаметра около 24 мм. Если форма глаза и величина оси глаза существенно изменяется во время развития, то возникает врожденный порок глаза: микрофтальмия, миопия, гиперметропия, циклопия.

Капсула глаза состоит из трех оболочек: волокнистой, сосудистой и сетчатки. Волокнистая оболочка представлена прозрачной роговицей и склерой. Последняя имеет в своей толще венозную пазуху, которая является главным путем оттока водянистой влаги из глаза. Форма и прозрачность роговицы влияют на рефракцию света и качество зрения. При нарушении структуры роговицы и величины ее кривизны возникают врожденные аномалии: кератоглобус, кератоконус, макрокорнеа, микрокорнеа.

Сосудистая оболочка глаза богата на пигмент и кровеносные сосуды. Она по функции и строению делится на три разные отдела: собственно сосудистая оболочка, ресничное тело, радужка. Уникальность строения ресничного тела обеспечивает аккомодацию (изменение кривизны хрусталика) при сокращении ресничной мышцы и секрецию водянистой влаги глаза ресничными отростками. Радужка представляет собой диафрагму глаза и разделяет переднюю камеру от задней. Она регулирует величину диаметра света, который падает на сетчатку через наличие в ее центре зрачка. Форма зрачка и его диаметр зависят от тонуса мышцы-расширяющей и мышцы-суживающей зрачок. Цвет радужки определяется наличием в ее строме пигментных клеток. Врожденные аномалии сосудистой оболочки: отсутствие радужки, зрачка; щелевидный зрачок, щелевидный дефект радужки; сужение и расширение зрачка, разный диаметр зрачков.

В самой главной оболочке глаза – сетчатке располагаются палочки и колбочки (фоторецепторные клетки), которые обеспечивают восприятие сумеречного, дневного и цветного зрения. В центре сетчатки располагаются диск зрительного нерва (слепое пятно), а латеральнее от него желтое пятно (область найлучшего зрения глаза). Нарушение внутриутробного развития сетчатки приводят к врожденным аномалиям: аплазия сетчатки, гипоплазия сетчатки, колобома сетчатки, ахромазия.

Зрительный нерв образован аксонами ганглиозных нервных клеток сетчатки (III нейрон зрительного пути). Палочки и колбочки (I нейрон) своими отростками заканчиваются на биполярных клетках сетчатки (II нейрон). Зрительные нервы проходят через зрительный канал в полость черепа и образуют зрительный перекрест. Дальше зрительный путь заходит в латеральное коленчатое тело (IV нейрон) и заканчивается в коре головного мозга. Внутриутробное нарушение развития ганглиозных клеток и их численности приводит к врожденным аномалиям зрительных нервов: аплазия, гипоплазия, колобома диска зрительного нерва.

Сознательные и рефлекторные движения глаз могут совершаться вокруг фронтальной и вертикальной осей. Эти вращения глаза обеспечивают наружные мышцы. При нарушении их иннервации наблюдается расходящееся и сходящееся косоглазие, блефароптоз.

Защиту глаза от пересыхания обеспечивают слезы, которые секретирует слезная железа. Слезный путь (слезный ручей, озеро, сосочки, точки, слезные канальцы, слезный мешок, носо-слезная протока) отводит слезы из конъюнктивального мешка.

Ключевые слова: глаз, склера, роговица, радужка, сетчатка, ресничное тело, зрительный нерв.

UDC 612/613: 378

Anatomical Structure of the Organ of Vision. Visual Analyzer. Development of the Organ of Sight. Congenital Malformations of the Eye

Stepanchuk A. P.

Abstract. The length of the outer and inner axis, as well as the transverse diameter of the eye is about 24 mm. If the shape of the eye and the magnitude of the axis of the eye changes significantly during development, then a congenital malformation of the eye occurs, including: microphthalmia, myopia, hyperopia, cyclopia.

The capsule of the eye consists of three membranes: fibrous and vascular membranes and retina. The fibrous membrane is represented by a transparent cornea and sclera. The latter has a venous sinus, which is the main way of the outflow of aqueous humor from the eye. The shape and transparency of the cornea affect the refraction of light and the quality of vision. If the structure of the cornea and its curvature are disturbed, congenital anomalies arise: keratoglobus, keratoconus, macrocornea, microcornea.

The choroid of the eye is rich in pigment and blood vessels. It is divided by function and structure into three different departments: the choroid itself, the ciliary body, and the iris. The unique structure of the ciliary body provides accommodation (change in the curvature of the lens) with contraction of the ciliary muscle and secretion of aqueous humor of the eye by the ciliary processes. The iris is the diaphragm of the eye and separates the front camera from the back. It regulates the diameter of the light that falls on the retina through the presence of a pupil in its center. The shape of the pupil and its diameter depend on the tone of the dilator muscle and pupillary constrictor. The color of the iris is determined by the presence of pigment cells in its stroma. Congenital

malformations of the choroid are: absence of the iris, pupil; slit pupil, slit-like defect of the iris; narrowing and expansion of the pupil, different diameters of the pupils.

In the most important membrane of the eye, the retina, the rods and cones (photoreceptor cells) are situated. They provide the perception of twilight, daytime and color vision. The optic disc (blind spot) is located in the center of the retina, and the yellow spot is located laterally from it (the region of the best vision of the eye). Violation of the intrauterine development of the retina leads to congenital anomalies, including retinal aplasia, retinal hypoplasia, retinal coloboma, achromasia.

The optic nerve is formed by the axons of the ganglion nerve cells of the retina (III neuron of the optic pathway). Rods and cones (I neuron) with their processes end on the bipolar cells of the retina (II neuron). The optic nerves pass through the optic canal into the cranial cavity and form a visual cortex. Further, the optic pathway enters the lateral geniculate body (IV neuron) and ends in the cerebral cortex. Intrauterine maldevelopments of ganglion cells and their number leads to congenital anomalies of the optic nerves, including aplasia, hypoplasia, coloboma of the optic nerve head.

Conscious and reflex eye movements can occur around the frontal and vertical axes. These rotations of the eye are provided by the external muscles. If their innervation is disturbed, divergent and convergent strabismus, blepharoptosis are observed.

The eyes are protected from drying out by the tears secreted by the lacrimal gland. The lacrimal path (lacrimal stream, lake, papillae, dots, lacrimal tubules, lacrimal sac, nasal-lacrimal duct) remove the tears from the conjunctival sac.

Keywords: eye, sclera, cornea, iris, retina, ciliary body, optic nerve.

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.

Стаття надійшла 06.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ГУМАНІТАРНІ ПИТАННЯ МЕДИЦИНИ І ПРОБЛЕМИ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ ШКОЛІ

DOI: 10.26693/jmbs05.03.387
УДК 37.091.321+614.253.4+616.314

Герзанич Н. І.

МЕТОДИ ІНТЕРАКТИВНОГО НАВЧАННЯ У ФОРМУВАННІ ПРОФЕСІЙНОЇ КОМПЕТЕНТНОСТІ ЛІКАРІВ-ІНТЕРНІВ-СТОМАТОЛОГІВ

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

natalia.herzanych@gmail.com

У статті описаний спосіб активації навчального процесу лікарів-інтернів на курсі післядипломної освіти шляхом впровадження в лекційну та практичну навчальну рутину комплексу різносторонніх інтерактивних методик. Серед них поєднання інтерактивних лекцій, клінічних конференцій, ситуативних задач та методу “мозкового штурму”. Результати використання такого підходу до навчання дали переконливо високі результати у формуванні та удосконаленні клінічного мислення лікарів-інтернів, їх умінні використовувати отримані на інтерактивних лекціях теоретичні знання під час практичної роботи у клініці, суттєве підвищення навичок міжособистісної комунікативної компетентності, комунікативної толерантності та емпатії, уміння дослухатися до колег, висловлювати власну точку зору та обґрунтовувати її у професійній дискусії, приймати злагоджені командні рішення. Внаслідок цього, фахова майстерність лікарів-інтернів максимально підвищується в період їх післядипломної освіти.

Зроблено висновок про доцільність та ефективність використання комплексу інтерактивних дидактичних методик та переваги і результативність кожної з них з метою оптимізації формування і використання в практичній лікарській діяльності інтернів комплексу діагностичних та практичних навичок.

Підкреслено важливість поєднання керуючої ролі викладача з високою активністю лікарів-інтернів, що передбачено в описаному комплексному підході викладання, та в рамках кожної окремої методики зокрема.

Зроблено акцент на важливість використання сучасних мультимедійних технологій, до пріоритетів яких відноситься можливість одночасної активації декількох сенсорних каналів сприйняття, залучення активності зорового каналу, можливість створення наочних навчальних зображень, візуалізації необхідних об’єктів, відеодоріжок, що допомагають переключенню між способами сприйняття і короткому, проте активному, розумовому відпочинку у процесі засвоєння інформації.

Ключові слова: інтерактивне навчання, інтерактивна лекція, клінічна конференція, ситуаційні задачі, метод «мозкового штурму».

Вступ. В умовах сучасного процесу модернізації медичної освіти в нашій країні з метою максимального наближення її стандартів до загальноприйнятих норм європейських країн [1], базовим принципом формування підходів до організації навчання є його комплексність та раціональність. Впевнене застосовування лікарями-інтернами теоретичних знань під час клінічного прийому потребує формування та ґрунтовного пропрацювання під час проходження курсу післядипломної освіти. Уміння приймати самостійні професійні рішення є основним показником готовності лікаря-інтерна до незалежної практики. Критеріями успішного здобуття ними вищої освіти є формування дослідницької активності, наукового та логічного клінічного мислення, а також вміння як самостійно приймати рішення, так і злагоджено працювати в команді з іншими медиками. Тільки в такому випадку може

іти мова про підготовку висококваліфікованих лікарів, що працюють згідно світових стандартів [2].

У нашій практиці інтерактивні методи в освіті лікарів-інтернів довели свою результативність та високу ефективність, а також засвідчили збільшення зацікавленості лікарів- інтернів до аудиторного та клінічного навчання, зростання їхньої впевненості у власному професійному потенціалі, підвищили рівень їх комунікативної компетентності.

Мета роботи – вивчити та проаналізувати ефективність комплексного застосування різних видів інтерактивних методів навчання на курсі післядипломної освіти лікарів-інтернів-стоматологів.

На курсі післядипломної освіти, в рамках інтерактивних підходів до навчання лікарів-інтернів-стоматологів, ми використовуємо методи ситуаційних задач, клінічних конференцій, дискусійних груп, мозкових штурмів та інтерактивних лекцій.

Інтерактивна лекція дозволяє поєднати керуючу роль викладача з активністю студентів на основі використання сучасних інтерактивних технологій [2]. Інтерактивність протягом лекції забезпечується включенням інтернів в лекційний інформаційний потік шляхом активації знань, якими вони вже володіють, поєднання нової інформації з відомою, заохочення до знаходження власних логічних зв'язків між різними видами інформації. Обов'язковим елементом інтерактивних лекцій є активізація мислення та поведінки студентів протягом усієї лекції на основі постійної взаємодії з лектором. Інтерактивні лекції побудовані на принципі засвоєння великого об'єму знань за допомогою інтенсифікації залучення слухачів шляхом зворотного зв'язку, мобілізації мислення [2]. Інтерактивна лекція опирається на застосування інноваційних мультимедійних презентацій.

Ефективність цієї форми лекцій залежить від ораторської та комунікаційної майстерності викладача найбільшою мірою. Проте, використання сучасних мультимедійних технологій надає лекції винятково результативної засвоюваності. Такий тип подачі нового матеріалу дозволяє використовувати кілька каналів сприйняття і засвоєння інформації, можливість створення наочних зображень, тривимірної візуалізації [2]. Зручною також є навігація покадрового зображення та можливість звукового супроводу [2]. Особливо результативним, за нашим спостереженням, є включення в неї коротких тематичних відео, що дозволяє аудиторії слухачів 'переключити' тип сприйняття інформації на візуальний і, відповідно, оновити ресурси для продовження подальшого аудіального сприйняття матеріалу.

Під час підготовки мультимедійної презентації слід пам'ятати, що перевантаження слайдами втомлює слухачів і погіршує сприйняття матеріалу. Експозиція слайдів повинна бути довшою для інтернів, ніж вона була б для досвідчених фахівців [2], оскільки, в міру відсутності клінічного досвіду, вони потребують більше часу для розуміння і засвоєння інформації, яку пропонує лектор. Варто також звернути увагу на кольорову гамму, що використовується під час дизайну слайдів, оскільки надто насичені кольори перевтомлюють зоровий аналізатор.

Робота з лікарями-інтернами в клініці стоматології спрямована на ефективне засвоєння ними практичних навичок роботи з пацієнтами та застосування отриманих на інтерактивних лекціях знань під час клінічного прийому. Формою навчального підходу, що показала варті уваги результати є клінічні конференції. Особливо доцільним та цікавим, згідно наших висновків, є проведення клінічних конференцій, коли за допомогою звертаються пацієнти з захворюваннями слизових оболонок ротової порожнини та пацієнти ортодонтичного профілю.

Клінічні конференції в групах інтернів побудовані таким чином. Лікар-інтерн, який буде проводити лікування певного пацієнта, представляє його на клінічній конференції. Доповідаються скарги та анамнез, дані клінічного обстеження, сформований інтерном діагноз та план лікування, дані лабораторної діагностики. Серед колег-інтернів викладач обирає рецензентів та опонентів, які беруть активну участь в обговоренні відповідно до своїх функцій. Під час підготовки до конференції усі її учасники готуються з використанням достовірних медичних інформаційних джерел.

Викладач аналізує роботу кожного інтерна, вказує на неточності та корегує увесь хід клінічної конференції. Дискусія ведеться у групі стосовно кожного етапу клінічної ситуації. Викладач, маючи суттєво більше лікарського досвіду, повинен дотримуватися педагогічного такту і доброзичливості [3].

Для покращення ефективності засвоєння матеріалу та повторення пройдених тем, а також з метою поєднання усього спектру знань в різних комбінаціях, доцільно використовувати ситуаційні задачі [4]. Умова цього типу задач має описовий характер, де вказані скарги, анамнез, описаний об'єктивний стан хворого, можуть бути вказані дані лабораторного дослідження та клінічного обстеження. Лікар-інтерн, після ретельного аналізу умови задачі, повинен поставити попередній діагноз, направити пацієнта на додаткові обстеження, описати результати змодельованого клінічного огляду та призначити схему лікування.

Даний тип роботи передбачає також можливе поєднання вирішення ситуаційних задач з обговоренням у формі дискусії або клінічної конференції у випадку, якщо умова задачі складна для лікарів-

інтернів і вони тривалий час не дійшли згоди під час дискусії.

Щоденне виконання лікарями-інтернами однієї або кількох клінічних ситуаційних задач протягом навчання на курсі післядипломної освіти зарекомендувало себе ефективним способом синтезу наявних знань, адаптації засвоєного теоретичного матеріалу до моделей клінічних ситуацій, аналогічних справжнім, вироблення впевненості та сміливості у прийнятті самостійних рішень в клінічній практиці.

Доповненням до інтерактивних методів навчання лікарів-інтернів на курсі післядипломної освіти, яке зарекомендувало себе відмінно, є технологія "мозкового штурму".

Суть методики полягає у вільному висловленні усіма учасниками методики групи своїх висновків чи припущень стосовно заданої тематики, ідей, пропозицій, відповідей, відповідно до встановлених правил [5]. Пропонується робота у півколі або у формі «круглого стола». Обирають спостерігача, який фіксує ідеї. Для уникнення хаотичності процесу, викладач пояснює основні правила комунікації: кожен висловлюється лаконічно, не перебиваючи інших, не критикуючи, і не повторюючи ідеї, що були озвучені, проте вітається доповнення озвучених ідей.

Після вступного етапу, переходять до етапу генерації ідей, який триває до однієї академічної години і на початку якого викладач інформує лікарів-інтернів щодо клінічної ситуації, з якою будуть працювати, зачитує анамнез, скарги, дані клінічного та лабораторного обстеження. Далі викладач ставить кілька попередньо підготованих ним питань послідовно кожному учаснику і пропонує кожному висловитися.

Наступний етап є заключним і найбільш тривалим за часом [6]. Лікарі-інтерни починають обговорення під керівництвом викладача. Для оптимізації обговорення можна попередньо згрупувати ідеї за їх типом: діагностика, клінічний перебіг, лікування, профілактика. Далі ідеї аналізуються в межах кожного блоку, групуються за значущістю в межах кожного блоку.

Наприкінці брейнстормінгу викладач підсумовує проведений процес аналізу. Оцінку ідей здійснюють учасники згідно критеріїв активності, якості ідей на етапах генерації та обговорення, компетентності [7].

Дана інтерактивна методика перетворює пасивне навчання інтернів у активний та цікавий процес [5], навчає вести професійну комунікацію, працювати в команді, де кожен поважає бачення іншого та прислухається до колег, аргументувати свою точку зору, розвиває критичне мислення. Нові знання здобуваються в активній формі. Окрім того, лікарі-інтерни навчаються думати та приймати рішення в умовах стресу, працювати в атмосфері ланцюгової послідовності ідей.

Заключення. В умовах сучасної реновації та модернізації медичної освіти у відповідності до європейських та загальносвітових стандартів, важливим дієвим елементом є запровадження в курс післядипломної освіти лікарів-інтернів комплексу інтерактивних методів навчання. На наше переконання, раціональне поєднання педагогічних методик такого типу дозволяє максимально активізувати участь лікарів-інтернів в навчанні та зробити гарантовано результативним процес засвоєння ними клінічних знань і навичок, формування повноцінного професійного мислення та комунікативної компетентності в міжособистісному спілкуванні.

Перспективи подальших досліджень ефективності використання інтерактивних навчальних методик в освіті лікарів-інтернів полягають у вивченні результативності впровадження в запропонований комплекс методу дискусійних та кооперативних груп, а також методу дистанційного навчання.

References

1. Boyko A. Problemy rozvytku ukrayinskoyi osvity v umovakh yevrointegratsiyi [Problems of development of Ukrainian education in the context of European integration]. *Vyshcha osvita Ukrayiny*. 2016; 3: 44. [Ukrainian]
2. Golovchak IS. Suchasna lektsiya [Modern lecture]. *Galytskyy likarskyy visnyk*. 2015; 1: 100-1. [Ukrainian]
3. Onyshchenko VS. Udoskonalennya organizatsiyi samostiynoyi roboty pry pislyadyplomnomu navchanni likarivstomatologiv [Improving the organization of independent work in the postgraduate study of dentists]. *Sovremennaya stomatologyya*. 2006; 3: 151-3. [Ukrainian]
4. Orishchak DT. Sytuatsiyna zadacha yak metod aktyvnogo navchannya i rozvytku profesiynoyi kompetentnosti u studentiv [Situational task as a method of active learning and development of professional competence in students]. *Galytskyy likarskyy visnyk*. 2016; 1: 100-1. [Ukrainian]
5. Ginchytska LV. Vykorystannya tekhnologiyi "Mozkovyy shturm" u navchanni ginekologiyi [Use of brainstorming technology in gynecology training]. *Galytskyy likarskyy visnyk*.2014; 2: 104-6. [Ukrainian]
6. Bodnaruk YuB. Poyednannya interaktyvnykh form navchannya ta multymediynykh tekhnologiy na kursi "Dytyacha stomatologiya" navchalno-naukovogo instytutu pislyadyplomnoyi osvity Ivano-Frankivskogo natsionalnogo medychnogo universytetu [Combination of interactive forms of education and multimedia technologies at the course

"Pediatric Dentistry" of the Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education of Ivano-Frankivsk National Medical University]. *Art of Medicine*. 2019; 1(9). [Ukrainian]

7. Shekhovtseva TD. Interaktyvni metody navchannya yak osnova motyvatsiyi studentiv v umovakh suchasnogo pedagogichnogo protsesu [Interactive teaching methods as a basis for student motivation in the modern pedagogical process]. *Aktualni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayinskoyi medychnoyi stomatologichnoyi akademiyi*. 2019; 19(1). [Ukrainian]

УДК 37.091.321+614.253.4+616.314

МЕТОДЫ ИНТЕРАКТИВНОГО ОБУЧЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ ВРАЧЕЙ-ИНТЕРНОВ-СТОМАТОЛОГОВ

Герзанич Н. И.

Резюме. В статье описан способ активации учебного процесса врачей-интернов на курсе последипломного образования путем внедрения в лекционную и практическую учебную рутину комплекса разносторонних интерактивных методик. Среди них сочетание интерактивных лекций, клинических конференций, ситуативных задач и метода «мозгового штурма».

Результаты использования такого подхода к обучению дали убедительно высокие результаты в формировании и совершенствовании клинического мышления врачей-интернов, их умении использовать полученные на интерактивных лекциях теоретические знания во время практической работы в клинике, существенное повышение навыков межличностной коммуникативной компетентности, коммуникативной толерантности и эмпатии, умение прислушиваться к коллегам, выражать свою точку зрения и обосновывать ее в профессиональной дискуссии, принимать согласованные командные решения. В результате профессиональное мастерство врачей-интернов максимально повышается в период их последипломного образования.

Сделан вывод о целесообразности и эффективности использования комплекса интерактивных дидактических методик, преимущества и результативность каждой из них с целью оптимизации формирования и использования в практической врачебной деятельности интернов диагностических и практических навыков. Особенно подчеркивается важность сочетания управляющей роли преподавателя с повышенной заинтересованностью и высокой активностью врачей-интернов, предусмотренной в этом комплексном подходе к преподаванию и в рамках каждой отдельной методики.

Подчеркнута важность использования современных мультимедийных технологий, к приоритетам которых относится возможность одновременного использования нескольких сенсорных каналов восприятия, привлечения активности зрительного канала, возможность создания наглядных учебных изображений, визуализации необходимых объектов, видеодорожек, помогающие переключению способа восприятия и коротком, но активном, умственном отдыха в процессе усвоения информации.

Ключевые слова: интерактивное обучение, интерактивная лекция, клиническая конференция, ситуационные задачи, метод «мозгового штурма».

UDC 37.091.321+614.253.4+616.314

Methods of Interactive Training in the Formation of the Professional Competence of Stomatology Interns

Gerzanych N. I.

Abstract. The article describes a method of activating the educational process of interns in the course of postgraduate education by introducing into the lecture and practical training routine a set of versatile interactive methods. These include a combination of interactive lectures, clinical conferences, situational tasks, and brainstorming.

The results of using this approach to teaching gave convincingly high results in the formation and improvement of clinical thinking of interns, their ability to use the theoretical knowledge during interactive work in the clinic, a significant increase in skills of interpersonal communicative competence, communicative and communicative intelligence with the colleagues, they learned to express their own point of view and justify it in a professional discussion, to make coherent team decisions. As a result, the professional skills of interns are maximized during their postgraduate education.

The conclusion is made in the article about the expediency and effectiveness of using a set of interactive didactic methods and advantages and the effectiveness of each individual method in order to optimize the formation and use of diagnostic and practical skills in the medical practice of interns.

Particularly emphasized is the importance of combining the leadership role of the teacher with the increased interest and high activity of interns, provided in this integrated approach to teaching and within each individual methodology.

There is an importance of using modern multimedia technologies, the priorities of which are: the possibility of simultaneous use of several sensory channels of perception, involvement of visual channel activity, the ability to create visual training images, 3Dvisualization of necessary objects and video tracks that help switching the way of perception and activate attention after short mental rest in the process of assimilation of information.

Conclusion. In the conditions of modern renovation and modernization of medical education in accordance with European and world standards, an important element is the introduction of a complex of interactive teaching methods in the course of postgraduate education of interns. In our opinion, a rational combination of pedagogical techniques of this type allows to maximize the participation of interns in training and make guaranteed the effective process of mastering their clinical knowledge and skills, the formation of full professional thinking and communicative competence in interpersonal communication.

Keywords: interactive learning, interactive lecture, clinical conference, situational tasks, brainstorming method.

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.

Стаття надійшла 27.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.392
УДК 616:378.022

Ехалов В. В., Самойленко А. В., Романюта И. А., Баранник С. И., Мизякина Е. В.

ПРОБЛЕМА КУЛЬТУРЫ РЕЧИ В СОВРЕМЕННОМ ВЫСШЕМ МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАНИИ

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия», Днепр, Украина

inna.romanyuta@gmail.com

Неоднократно замечено, что в последнее время в среде студентов и интернов медицинских высших учебных заведений культура речи прогрессивно снижается. Большинство интернов не могут правильно сформулировать не только ответ, но и вопрос. Тенденция к деградации речевого общения в этой среде чётко обозначилась в последние 3-4 года. При такой динамике в перспективе вербальный контакт между людьми будет прогрессивно ослабевать, подменяясь современными технологиями. Педагоги констатируют: мало читающим молодым людям становится все сложнее излагать свои мысли. У них абсолютно нет понимания, что читать просто необходимо. В итоге общество деградирует (В. С. Брюховецкий, 2011).

Цель работы **-** повышение мотивации к чтению в современном высшем медицинском образовании.

Качественный анализ проведённого нами анонимного анкетирования показал, что студенты по сравнению с врачами-интернами больше склонны получать информацию через наглядную демонстрацию материала, однако им трудно отделить рациональную информацию от общих положений, что отнимает много времени при работе со специальной литературой. Несмотря на достаточную приверженность к использованию новейших компьютерных технологий получения информации (72% против 49% у врачей-интернов), большинство студентов любят читать книги (95% против 75% у врачей-интернов), содержание которых они лучше запоминают (79% против 66%) и пытаются записать для дальнейшего использования (93% против 75%). В зависимости от узкой специализации нами было выявлено, что любят читать книги врачи-интерны 1-го года обучения по специальности «урология» - 77%, «анестезиология» - 75%, «стоматология» - 63%, «неврология» - 75%, но читают они, естественно, значительно больше (по необходимости).

От умения врача владеть словом, уровня его речевой культуры в конечном счете зависит его профессиональная компетентность. Это умение помогает не только общаться с людьми намного эффективнее, но и быстрее достигать успеха в карьерном плане (Т. Ф. Матвеева, 2014). Люди, которые читают книги, всегда будут управлять теми, кто смотрит телевизор (Ф. Жанлис).

Нужно установить чёткие и достижимые цели и критерии оценивания процесса. Для того чтобы практическая деятельность по повышению мотивации различных групп населения к чтению приобрела скоординированный, целенаправленный характер, необходимы методики и технологии, базирующиеся на достижениях науки.

Чтение – это средство. А цель – это образование. Читая книги, осмысляя их, сталкиваясь с различными видами искусства, мы производим общие ценности, а значит, при необходимости людям легче найти общий язык. Во времена стремительных изменений и реформ это особенно важно, но понадобится и в условиях стабильности. (О. Щур, 2019)

Подытоживая вышесказанное, можно сказать, что культура речи в додипломном и последипломном высшем медицинском образовании переживает не лучшие времена, подменяясь рационализмом. Однако, эффективность вербального общения в любой сфере деятельности является немаловажным фактором решения проблем любого уровня. Поэтому, пускай новые формы получения информации и будут самыми технологичными и прогрессивными, этот процесс никогда не утратит своей актуальности.

Ключевые слова: культура речи, высшее медицинское образование, чтение.

Введение. Под культурой речи понимается выбор и организация языковых средств, которые в определенной ситуации общения при соблюдении современных лингвистических норм позволяют обеспечить наибольший эффект в достижении поставленных коммуникативных задач (Т. Ф. Матвеева, 2014). Цивилизованное вербальное общение включает в себя владение нормами устной и

письменной литературной речи (правилами произношения, ударения, словоупотребления, грамматики, стилистики), а также умение использовать выразительные средства языка при межличностных контактах в соответствии с целями и содержанием речи (Т. И. Акатова, 2009).

Неоднократно замечено, что в последнее время в среде студентов и интернов медицинских высших учебных заведений культура речи прогрессивно снижается. Большинство интернов не могут правильно сформулировать не только ответ, но и вопрос. При этом преподаватель по отдельным словам и длинным «словоблудиям» догадывается, что обучаемый знает ответ, но не может выразить это словесно. Такие сложности появилась менее десяти лет назад, «... но внимания тогда не обратили» (В. С. Высоцкий). Тенденция к деградации речевого общения в этой среде чётко обозначилась в последние 3-4 года. При такой динамике в мрачной перспективе вербальный контакт между людьми будет прогрессивно ослабевать, подменяясь современными технологиями. Педагоги констатируют: мало читающим молодым людям становится все сложнее излагать свои мысли. У них абсолютно нет понимания, что читать просто необходимо. В итоге общество деградирует (В. С. Брюховецкий, 2011). Но виной тому далеко не глобальное распространение Интернета в мире и не переход текста на электронные носители, как полагают многие (О. Грекова, 2016). Живое общение между людьми вне работы и учёбы превратилось в электронное. Куда девались играющие в футбол мальчишки, прыгающие через скакалку девочки: в неестественных позах они приобретают сколиоз (в лучшем случае), а гаджеты заменяют им реальную жизнь. Геймеры сравнивают себя с виртуальными «крутыми» персонажами, хотя сами из себя ничего не представляют, но это их мотивирует. Письменные сообщения в 99 % передаются с грамматическими ошибками (считается, что это неважно, лишь бы был смысл). Это – рядовой момент познавательной деятельности «людей экрана». «А мораль отсюда такова: думай о смысле, а слова придут сами!» (Л. Кэрролл). Но определение контекста – это определённый достаточно серьёзный мыслительный процесс, сможет ли каждый современный субъект обучения его преодолеть? Дипломные и курсовые работы пишутся на базе интернет-ресурсов, нередко в технике «paste-copy», хотя по большинству тем в библиотеках имеются разнообразные и лучше сконструированные источники, предоставляется бесплатная методическая помощь [1].

«Снизойдёт» ли культура общения до символизма? Об этом говорить ещё рано, однако проблема клипового (фрагментарного) восприятия уже далеко не миф, а суровая реальность. Неужели этого будет достаточно для медицинской деятельности? Как врач собирается общаться с пациентом, собирать анамнез, да и просто посочувствовать? Клиповое мышление медленно, но уверенно вытесняет медицинскую деонтологию из врачебной практики [2]. Персонаж М. М. Зощенко «лекпом» говорит: «... я больше люблю, когда к нам больные поступают в бессознательном состоянии. По крайней мере, тогда им все по вкусу, всем они довольны и не вступают с нами в научные пререкания». Рассказ написан 85 лет назад, а проблема осталась.

Профессия врача, связанная с непосредственным взаимодействием с разными людьми, требует определенных знаний и навыков поведения в различных ситуациях, готовности к этим ситуациям, в том числе конфликтным, развития коммуникативной грамотности. Врач вызывает доверие у больного, если он гармоничен как личность, придерживается культуры общения, принципов медицинской деонтологии [3], а для этого необходимо сохранение и дальнейшее развитие всех необходимых для врачебной профессии личностных качеств и психоэмоциональных свойств (Климова О. Н. и соавт., 2015).

Лингво-культурное развитие личности базируется на литературном наследии многих поколений: чтение книг расширяет словарный запас и грамотность человека, учит людей формулировать свои мысли и постигать смысл сказанного другими людьми, создаёт возможности подать собственные мысли более красочно и облачить эмоции в более изысканную словесную оболочку. Читая авторов, которые хорошо пишут, привыкаешь хорошо говорить (Ф. Вольтер).

Мы не можем согласиться с утверждением, что чтение это «развлекуха», пассивное восприятие информации. Отдавая предпочтение советам от коллег и Google, кейсам от бизнес-тренера, «лоскутовым» (т.е. фрагментированным) знаниям, встречам в ресторанах и пр., член общества гордо и уверенно признаётся в своём клиповом мышлении, рациональность которого явно преувеличена.

Чтение – важнейшее средство сохранения интеллектуального и культурного потенциала общества, преемственности знаний и существенного фактора социокоммуникативного развития человека, как способ развития нравственного потенциала [1, 4]. Психолог В. Нил сравнивает глубокое чтение с гипнотическим трансом. Когда книга человеку нравится, ее темп чтения замедляется. Сочетание быстрого декодирования слов с неспешным продвижением страницей позволяет читателю обогатить

этот процесс размышлениями, анализом, собственными воспоминаниями.

Получение информации – лишь одна сторона чтения, которое является творческим процессом извлечения контекста. Интернет – это только скоростной ресурс, тогда как книга – это источник мыслей, переживаний. (О. Проценко, 2015). Когда мозг воспринимает детали, аллюзии и метафоры, в мыслительном процессе задействуются те же его структуры, что и при событиях в реальной жизни. Этого нет, когда человек «сидит» на сайте светской хроники, хотя этот процесс тоже можно назвать чтением.

Цель работы - повышение мотивации к чтению в современном высшем медицинском образовании.

Материал и методы исследований. Работу с литературой часто связывают с повышением уровня креативности. Когда читаешь умные слова других, в голову приходят собственные умные мысли (М. Лашков). Доказано, что люди, которые занимаются этим регулярно, менее консервативны и не чувствуют себя неловко из-за двусмысленности. Они более творческие и свободные. Литература и общение неразделимы [1], чтение книг порождает эмпатию – неотъемлемую составляющую медицинской деонтологии (Н. Гейман, 2014). По данным исследования, проведенного в University of Sussex (Великобритания, 2009 г.), этот процесс позволяет на 68% снизить уровень стресса. Это больше, чем при прослушивании музыки или во время прогулки. Работа с книгой улучшает связь между клетками головного мозга, что снижает риск развития деменции и болезни Альцгеймера, способствует увеличению продолжительности жизни (Rush University Medical Center USA, 2013).

Каковы же пути решения проблемы возрождения интереса к источникам у потомков «самой читающей в мире страны»? Вспомним, как в 80-е годы на заседаниях сотрудников кафедры каждый клинический ординатор, аспирант или соискатель всякий раз наравне со своими профессиональными и научными достижениями должен был доложить какую книгу прочитал, какую пьесу (фильм и пр.) посмотрел. К сожалению, сегодня такая практика утеряна.

Однажды с целью приобщения граждан к чтению по улицам одного португальского городка по приказу городских властей провели вереницу ослов и верблюдов, на чьих шеях болтались таблички: «Только мы не читаем книг».

Результаты опроса «Чтение в Украине», проведённого Центром экономических и политических исследований им. А. Разумкова сообщают о том, что 31 % жителей Украины никогда не читают книг. По данным Всероссийского центра изучения общественного мнения, вообще не читают книг 35 % россиян [1]. В Нидерландах и Южной Корее принципиально не читают книг по 16 % населения, в Бельгии – 14%, в Канаде, Франции и Японии – по 11 % в каждой. Уровень экономического и социального развития этих стран свидетельствует о том, что на приведенные цифры следует обратить внимание.

Наиболее распространенным видом досуга граждан является просмотр телевизионных передач, второе и третье места по популярности делят СМИ (в том числе интернет-СМИ) и активность в социальных сетях, на четвертом месте – радио, на пятом месте – чтение книг (Ukrainian Reading and Publishing Data, 2018). К сожалению, люди настолько зациклились на продуктивности и оптимизации процессов, что читают, в основном, книги, которые так или иначе касаются их работы (Н. Гейман, 2013). Больше других читают работники образования, науки, здравоохранения, культуры, СМИ (Е. Зеленина, 2018).

Результаты. Обсуждение. Качественный анализ проведённого нами анонимного анкетирования показал, что студенты по сравнению с врачами-интернами больше склонны получать информацию через наглядную демонстрацию материала, однако им трудно отделить рациональную информацию от общих положений, что отнимает много времени при работе со специальной литературой. Несмотря на достаточную приверженность к использованию новейших компьютерных технологий получения информации (72 % против 49 % у врачей-интернов), большинство студентов любят читать книги (95 % против 75 % у врачей-интернов), содержание которых они лучше запоминают (79 % против 66 %) и пытаются записать для дальнейшего использования (93 % против 75 %) [5]. В зависимости от узкой специализации нами было выявлено, что любят читать книги врачи-интерны 1-го года обучения по специальности «урология» – 77 %, "анестезиология» – 75 %, «стоматология» – 63 %, «неврология» – 75 %, но читают они, естественно, значительно больше (по необходимости).

Опрашиваемые молодые коллеги часто объясняют отсутствие желания читать книги (даже по специальности) тем обстоятельством, что им трудно долго сосредотачиваться на контексте, в голову приходят разные другие мысли в большинстве из области личных проблем. В исследовании Юрьевой Л. Н. и соавт. (2019) по шкале личностной тревоги у студентов нашей медицинской академии были получены следующие результаты: у 14 % участников определялся низкий уровень личностной тревоги, у 45 % – умеренный уровень и 41 %

оценили свой уровень личностной тревоги как высокий [6]. Отдельным студентам трудно учиться и времени для «постороннего» чтения у них не хватает [7]. Нами выявлено, что «книголюбие» у интернов, обучающихся на бюджетной основе в среднем на 17 % выше, чем у «контрактников». Может быть, причина кроется в том, что последние более активно заняты зарабатыванием денег на учёбу и им не до "друга и советчика"? Недостаток сна и переутомление – главная причина невозможности сконцентрировать внимание при чтении.

Одна врач-интерн так описала свою проблему: "У меня есть новая книга, друзья очень рекомендуют прочитать. Я начинаю её сначала уже в четвёртый или пятый раз: если я отвлекусь, то никак не могу вспомнить кто кого любил, и кто кого убил». Налицо – преобладание устоявшегося фрагментарного типа усвоения информации (выигрывая в количестве, теряем в качестве). Интерес – одно из средств, помогающих человеку сосредоточиться. Там, где желание и мотивация отсутствуют или неярко выражены, присутствует равнодушное отношение к делу, а отсюда - сниженное внимание и некачественный результат.

Кабинет Министров Украины в 2019 году выделил на финансирование деятельности Украинского института книги 145 млн. гривен. Основной задачей института является поощрение украинцев к чтению, поддержка издателей, а также популяризация украинских книг за границей. Развитию культуры чтения активно способствуют процессы совершенствования технологий электронных информационно-поисковых систем и коммуникативных средств связи [8]. В 2018 году стартовал проект "Слушай" – библиотека аудиокниг на украинском языке. (О. Щур, 2019). Грядущая информационная цивилизация обязывает обратиться к проблемам интернет-чтения и формированию нового типа читателя, осваивающего навыки общения с новыми устройствами – электронной книгой, аудиокнигой и др. По некоторым оценкам, «бумагу» выбирают примерно 60 % граждан. Около 40 % людей перешли на гаджеты (О. Грекова). Учитывая сложность перехода к новым средствам коммуникации, важно сохранить разумный баланс между уважением к традиционной книге и увлечением инновациями интернет-чтения и экранной культуры.

Решению проблемы может поспособствовать запрещение оформления студентами рефератов, текстов докладов, курсовых работ и пр. в печатном или электронном виде, только – рукописный текст (это обязательное условие для обучающихся на наших кафедрах). В противном случае, это будут отдельные фрагменты (клипы), вырванные из контекста без вдумчивого их осмысления, и как результат: «больному в состоянии гипогликемической комы нужно дать сладкий чай с сухариками», а сможет ли страждущий это принять, об этом както не задумываются.

Чтение нужно пропагандировать и поощрять. Главный принцип - не заставлять, а заинтересовывать, то есть побуждать другого человека задуматься, содействовать ему в поиске жизненного решения, может быть не совпадающим с нашим (В. Гурковский, 2019). Проводя занятия и тренинги, мы добавляем в процесс обучения определённую "изюминку", которая должна быть достаточно изысканной, чтобы вызвать у обучаемых желание критически ознакомиться с литературным произведением и сделать соответствующие выводы. Например, берём высказывание Г. Флобера: «Когда я описывал сцену отравления Эммы Бовари, я так явственно ощущал вкус мышьяка и чувствовал себя настолько действительно отравленным, что перенёс два приступа тошноты, совершенно реальных, один за другим, и изверг из желудка весь обед». Тем не менее, автор не удосужился проконсультироваться с соответствующими специалистами и действие яда на организм описано неверно. Слушателям рекомендуется внести поправки в литературное произведение с точки зрения врача-токсиколога. Такая методика достаточно привлекательна, вызывает интерес к литературному произведению, а возможность поправить классика – определённый азарт. В момент написания статьи интерны кафедры терапевтической стоматологии представляли свою профессиональную интерпретацию отрывков произведений А. Некрасова и Л. Кассиля на секции молодых учёных International Dental Forum (2020).

Близится время, когда каждый пациент будет вправе выбирать себе врача. И будь коллега непревзойдённым профессионалом, если он «двух слов связать не может», то «сидеть ему на скамейке запасных», что отразится, в первую очередь, на его материальном положении.

Выводы. Перспективы дальнейших исследований. От умения врача владеть словом, уровня его речевой культуры в конечном счете зависит его профессиональная компетентность. Это умение помогает не только общаться с людьми намного эффективнее, но и быстрее достигать успеха в карьерном плане (Т. Ф. Матвеева, 2014). Люди, которые читают книги, всегда будут управлять теми, кто смотрит телевизор (Ф. Жанлис).

Нужно установить чёткие и достижимые цели и критерии оценивания процесса. Для того чтобы практическая деятельность по повышению мотивации различных групп населения к чтению приобрела скоординированный, целенаправленный

характер, необходимы методики и технологии, базирующиеся на достижениях науки [9].

Чтение – это средство. А цель – это образование. Читая книги, осмысляя их, сталкиваясь с различными видами искусства, мы производим общие ценности, а значит, при необходимости людям легче найти общий язык. Во времена стремительных изменений и реформ это особенно важно, но понадобится и в условиях стабильности (О. Щур, 2019).

Подытоживая вышесказанное, можно сказать, что культура речи в додипломном и последипломном высшем медицинском образовании переживает не лучшие времена, подменяясь рационализмом. Однако, эффективность вербального общения в любой сфере деятельности является немаловажным фактором решения проблем любого уровня. Поэтому, пускай новые формы получения информации и будут самыми технологичными и прогрессивными, этот процесс никогда не утратит своей актуальности.

References

1. Vorontsov AV. Chtenie kak sotsialnaya problema [Reading as a social issue]. *Vestnik Gertsenovskogo universiteta*. 2009; 11(73): 24-33. [Russian]
2. Ekhalov VV, Samoilenko AV, Romanyuta IA, Barannik SI. Klinichne ta "klipove" myslennya u likariv-interniv [Clinical and "Clip-On" Thinking of Doctors-Iterns]. Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu. 2018; 1(10): 241-4. [Ukrainian]
3. Nykonenko YuP. Klinichna psykholohiya [Clinical psychology]. Navchalnyi posibnyk. K: "KNT"; 2016. 369 p. [Ukrainian]
4. Galaktionova TG. Chtenie kak faktor kulturnoy preemstvennosti [Reading as a factor of cultural continuity]. *Gumanitarnye problemy sovremennoy tsivilizatsii: VI Mezhdunarodnye Likhachevskie nauchnye chteniya*. SPb; 2006. 2006: 331–2. [Russian]
5. Barannik SI, Yekhalov VV, Mizyakina KV, Barannik KS. Evolyutsiyni aspekty «klipovoho myslennya» u studentiv-medykiv ta yikh intehratsiya u vyshchu medychnu osvitu [Evolutionary aspects of "clip-thinking" in medical students and their integration into higher medical education]. *Mat Mizhnarodnoi nauk konf «Sotsialno-humanitarni doslidzhennya ta innovatsiyna osvitnya diyalnist». Dnipro, 2019.* Dnipro: SPD "Okhotnik"; 2019. p. 435-8. [Ukrainian]
6. Yureva LN, Shusterman TI, Kokashinskiy VA. Issledovanie rasprostranennosti trevozhno-depressivnykh simptomov sredi studentov-medikov III-IV kursov i vliyaniya ikh na uroven kachestva zhizni [Evolutionary aspects of "clip-thinking" in medical students and their integration into higher medical education]. *Razvitie eksportnogo potentsiala vysshego obrazovaniya: soderzhanie, opyt, perspektivy: materialy XI Mezhdunar ucheb-metod konf.* Cheboksary; 2019. p. 340-4. [Russian]
7. Rabinovych YuA. *Knyha ta literaturni interesy studentiv* [The book and the literary interests of students]. Kharkiv; 2005. 129 p. [Ukrainian]
8. Loda L. Formuvannya kultury chytannya v aspekti zberezhennya materialnykh nosiyiv informatsiyi [Formation of reading culture in the aspect of preservation of material media]. *Informatsiynyi prostir biblioteky: polsko-ukrainskyi dosvid: materialy mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsiyi*. Lviv: "Vydavnytstvo Lvivskoi politekhniky"; 2017. p. 354–66. [Ukrainian]
9. Lyutov SN. Aktualnye problemy razvitiya knizhnogo dela i nauki o knige [Actual problems of the development of book science and the science of the book]. *Vestnik Chelyabinskoy gosudarstvennoy akademii kultury i iskusstv*. 2012; 1(29): 18-21. [Russian]

УДК 616:378.022

ПРОБЛЕМА КУЛЬТУРИ МОВИ В СУЧАСНОМУ ВИЩОМУ МЕДИЧНОМУ ОСВІТІ

Єхалов В. В., Самойленко А. В., Романюта І. А., Баранник С. І., Мізякіна Є. В.

Резюме. Неодноразово помічено, що останнім часом в середовищі студентів та інтернів медичних вищих навчальних закладів культура мови прогресивно знижується. Більшість інтернів не можуть правильно сформулювати не тільки відповідь, але і питання. Тенденція до деградації мовного спілкування в цьому середовищі чітко окреслилася в останні 3-4 роки. При такій динаміці в перспективі вербальний контакт між людьми буде прогресивно слабшати, підмінюючи сучасними технологіями. Педагоги констатують: молодим людям, які мало читають, стає все складніше викладати свої думки. У них абсолютно немає розуміння, що читати просто необхідно. В результаті суспільство деградує (В. С. Брюховецький, 2011).

Мета роботи – підвищення мотивації до читання в сучасній вищій медичній освіті.

Якісний аналіз проведеного нами анонімного анкетування показав, що студенти в порівнянні з лікарями-інтернами більше схильні отримувати інформацію через наочну демонстрацію матеріалу, проте їм важко відокремити раціональну інформацію від загальних положень, що забирає багато часу при роботі зі спеціальною літературою. Незважаючи на достатню прихильність до використання новітніх комп'ютерних технологій отримання інформації (72% проти 49% у лікарів-інтернів), більшість студентів люблять читати книги (95% проти 75% у лікарів-інтернів), зміст яких вони краще запам'ятовують (79% проти 66 %) і намагаються записати для подальшого використання (93% проти 75%). Залежно від вузької спеціалізації

нами було виявлено, що люблять читати книги лікарі-інтерни 1-го року навчання за спеціальністю «урологія» - 77%, «анестезіологія» - 75%, «стоматологія» - 63%, «неврологія» - 75%, але читають вони, природно, значно більше (в разі потреби). Від уміння лікаря володіти словом, рівня його мовної культури в кінцевому рахунку залежить його професійна компетентність. Це вміння допомагає не тільки спілкуватися з людьми набагато ефективніше, а й швидше досягати успіху в кар'єрному плані (Т. Ф. Матвєєва, 2014 року). Люди, які читають книги, завжди будуть керувати тими, хто дивиться телевізор (Ф. Жанлис). Потрібно встановити чіткі і досяжні цілі і критерії оцінювання процесу. Для того щоб практична діяльність по підвищенню мотивації різних груп населення до читання придбала скоординований, цілеспрямований характер, необхідні методики і технології, що базуються на досягненнях науки. Читання – це засіб. А мета – це освіта. Читаючи книги, осмислюючи їх, стикаючись з різними видами мистецтва, ми виробляємо спільні цінності, а значить, при необхідності людям легше знайти спільну мову. За часів стрімких змін і реформ це особливо важливо, але знадобиться і в умовах стабільності. Підсумовуючи вищесказане, можна сказати, що культура мови в переддипломній та післядипломному вищу медичну освіту переживає не найкращі часи, підмінюючись раціоналізмом. Однак, ефективність вербального спілкування в будь-якій сфері діяльності є важливим фактором вирішення проблем будь-якого рівня. Тому, нехай нові форми отримання інформації і будуть самими технологічними і прогресивними, цей процес ніколи не втратить своєї актуальності.

Ключові слова: культура мови, вища медична освіта, читання.

UDC 616: 378.022

The Problem of Speech Culture in the Modern Higher Medical Education

Ekhalov V. V., Samoilenko A. V., Romanyuta I. A., Barannik S. I., Mizyakina E. V.

Abstract. It has been repeatedly noted that recently the culture of speech is progressively declining among students and interns of medical higher educational institutions. Most interns cannot correctly formulate both the answer and the question. The trend towards the degradation of verbal communication in this environment has been clearly identified in the last 3-4 years. With such dynamics, in the long run, verbal contact between people will progressively weaken, being replaced by modern technologies. Teachers state: it is becoming increasingly difficult for small-reading young people to express their thoughts. They absolutely have no understanding that reading is simply necessary. As a result, society is degrading (V. S. Bryukhovetsky, 2011).

The purpose of the study was to improve the motivation for reading in modern higher medical education.

Results and discussion. A qualitative analysis of our anonymous questionnaire showed that students, compared to interns, are more likely to receive information through a visual demonstration of the material, but it is difficult for them to separate rational information from general principles, which takes a lot of time when working with special literature. Despite a sufficient commitment to using the latest computer information technology (72% versus 49% for interns), most students like to read books (95% versus 75% for interns), the contents of which they remember better (79% versus 66 %) and try to record for future use (93% versus 75%). Depending on the narrow specialization, we found that first-year medical interns in the specialty "Urology" (77%), "Anesthesiology" (75%), "Dentistry" (63%), "Neurology" (75%) like to read books, but they read, of course, much more (if necessary). Ultimately, the professional competence depends on the doctor's ability to master the word, the level of his/her speech culture. This ability helps not only communicate with people much more effectively, but also achieve career success faster (T. F. Matveeva, 2014). People who read books will always control those who watch TV (F. Zhanlis). It is necessary to establish clear and achievable goals and criteria for evaluating the process. It is necessary to introduce practical activities to increase the motivation of various population groups to read to become coordinated, focused, methods and technologies based on the achievements of science. Reading is a tool. And the goal is education. Reading books, comprehending them, encountering various types of art, we produce common values, which means that it is easier for people to find a common language if necessary. In times of rapid change and reform, this is especially important, but it will also be needed in conditions of stability. (O. Schur, 2019)

Conclusion. To summarize the above said, we can say that the speech culture in undergraduate and postgraduate students of higher medical education is going through hard times, being replaced by rationalism. However, the effectiveness of verbal communication in any field of activity is an important factor for solving problems of any level. Therefore, let new forms of obtaining information be the most technological and progressive, this process will never lose its relevance.

Keywords: speech culture, higher medical education, reading.

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.

Стаття надійшла 18.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.398
УДК 614.212:378.4ЧНУ

Фролов Ю. А.

УНІВЕРСИТЕТСЬКА КЛІНІКА – ПЕРЕХІД НА ВИЩІЙ РІВЕНЬ ЯКОСТІ ПІДГОТОВКИ МАЙБУТНІХ ЛІКАРІВ

Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

fregat11@gmail.com

Реформування системи охорони здоров'я України неможливе без реформування медичної освіти, яка є частиною цієї системи. Метою цієї реформи є перехід на вищій рівень якості підготовки майбутніх лікарів, що дасть змогу прийти у лікувальні заклади фахівцям, кваліфікація яких буде відповідати міжнародним стандартам та підвищить якість надання медичної допомоги населенню.

Відкриття медичного інституту в класичному Чорноморському національному університеті імені Петра Могили ставить перед керівництвом університету нові завдання – це якість підготовки майбутніх лікарів і як наслідок якісне лікування пацієнтів. Базуючись на стратегічному плані розвитку ЧНУ, пріоритетних напрямках розвитку медичної освіти, метою цієї роботи є вивченням існуючих управлінських систем в університетських клініках України та Європи, створення оптимальної управлінської моделі клініки Чорноморського національного університету. Університетська клініка не є сучасним, новомодним поняттям, їх розвиток має багату історію Це перевірений часом лікувальний заклад з організаційною структурою, головною метою функціонування якої є якісне навчання студентів, розвиток медичної науки та лікування пацієнтів на сучасному рівні.

Перші університетські клініки в Україні були створені наприкінці XIX століття: у 1846 р. при медичному факультеті університету Св. Володимира в Києві, у 1896 р. при медичному факультеті Харківського Імператорського Університету, у 1897 р. при медичному факультеті Львівського університету, у 1900 р. при медичному факультеті Новоросійського Імператорського університету в Одесі.

При створенні університетської клініки в її основу були покладені цілі: забезпечення освітнього процесу студентів, магістрів, клінічних ординаторів, аспірантів університету; забезпечення підготовки та підвищення кваліфікації медичних працівників за стандартами вищої освіти; проведення науково-дослідної роботи; розробка, апробація та впровадження нових медичних технологій та надання третинної (високоспеціалізованої), вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам; проведення лікувального процесу на рівні міжнародних стандартів.

У світі існує кілька варіантів створення університетських клінік: окремі медичні підрозділи або юридичні особи в структурі університетів; федеральні або комунальні багатопрофільні заклади охорони здоров'я (госпіталі), на базі яких розташовані клінічні кафедри медичних факультетів університетів; державна кооперація (об'єднання).

З точки зору менеджменту у статті проведено порівняний аналіз варіантів створення університетських клінік, їх переваги та недоліки, що у перспективі дасть змогу вибору оптимальної моделі, та впровадження цієї моделі управління в роботу клініки.

Ключові слова: університетська клініка, організаційна структура, управлінські системи.

Вступ. Реформування системи охорони здоров'я України неможливе без реформування медичної освіти, яка є частиною цієї системи. Метою цієї реформи є перехід на вищій рівень якості підготовки майбутніх лікарів, що дасть змогу прийти у лікувальні заклади фахівцям, кваліфікація яких буде відповідати міжнародним стандартам та підвищить якість надання медичної допомоги населенню.

Стратегія розвитку медичної освіти в Україні [1] бачить шлях підвищення якості освіти в пріоритетному розвитку університетських клінік як ефективної форми поєднання медичної освіти і науки, впровадження інноваційних медичних розробок та забезпечення практичної підготовки студентів. Відкриття медичного інституту в класичному університеті імені Петра Могили ставить перед керівництвом університету нові завдання – це якість підготовки майбутніх лікарів і як наслідок якісне лікування пацієнтів. Для вирішення цього багатогранного питання, як один із напрямів у стратегічному плані

розвитку Чорноморського національного університету на 2019 - 2024 роки, було включено питання створення університетської клініки [2] Базуючись на стратегічному плані розвитку ЧНУ, пріоритетних напрямках розвитку медичної освіти, метою цієї роботи є вивченням існуючих управлінських систем в університетських клініках України та Європи, створення оптимальної управлінської моделі клініки Чорноморського національного університету.

Університетська клініка не є сучасним, новомодним поняттям. Це перевірений часом лікувальний заклад з організаційною структурою, головною метою функціонування якої є якісне навчання студентів, розвиток медичної науки та лікування пацієнтів на сучасному рівні. Розвиток університетських клінік має багату історію. Перші клініки були створені при тих середньовічних університетах та навчальних закладах, які почали викладати поряд з іншими науками і медицину (Школа в Салерно, IX століття; Університет Монпельє, 1220 рік; Болонський університет, XIV століття; Лісабонський університет, XIV століття; Падуанський університет, 1339 рік; Флорентійський університет, XIV століття; Університет Саламанки, XV століття тощо). Університетська клініка Шаріте, що заснована в 1710 році, є прикладом співдружності науки, навчання і лікування пацієнтів. Сьогодні це понад 15 000 співробітників у більш ніж 100 спеціалізованих висококваліфікованих клініках і 17 спеціалізованих центрах. Шаріте - це медична компетенція, рівноцінної якій немає у всій Європі: це міждисциплінарне співробітництво, комплексна медицина, колегіальність та висока кваліфікація всього лікарсько-професорського складу і бездоганне медично-технічне оснащення. Як навчальна і наукова база Університету імені Гумбольдта та Вільного Університету Берліна, Шаріте об'єднує під одним дахом лікування, наукові дослідження та навчання. Клініка входить в трійку кращих університетських клінік Німеччини.

Перші університетські клініки в Україні створені наприкінці XIX століття: у 1846 р. при медичному факультеті університету Св. Володимира в Києві, у 1896 р. при медичному факультеті Харківського Імператорського Університету, у 1897 р. при медичному факультеті Львівського університету, у 1900 р. при медичному факультеті Новоросійського Імператорського університету в Одесі [3]. Однак на рубежі сорокових-п'ятдесятих років минулого століття медичні факультети були виведені зі складу університетів та перетворені в медичні інститути, а університетські клініки рішенням МОЗ України були передані в підпорядкування обласних і міських управлінь охорони здоров'я, що позбавило медичні факультети потужних клінічних баз [4]. Та тільки в останні роки університетські клініки знову отримали можливість свого розвитку в Україні. Це такі потужні клініки як: Університетська клініка Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Запорізького державного медичного університету, Одеського національного медичного університету, Сумського державного університету, Харківського національного медичного університету, Івано – Франківського національного медичного університету.

Університетська клініка є лікувальним закладом третього рівня і має свою специфіку. Тут зосереджені кращі кадри, сучасна апаратура і технології. Лікувальний процес супроводжується співробітниками кафедр, впроваджуються нові методики діагностики, лікування, реабілітації. Проходять навчання студенти - медики та підвищують свої професійні знання лікарі на курсах тематичного удосконалення.

При створенні університетської клініки в її основи були покладені цілі:

- забезпечення освітнього процесу студентів, магістрів, клінічних ординаторів, аспірантів університету;
- забезпечення підготовки та підвищення кваліфікації медичних працівників за стандартами вищої освіти;
- проведення науково-дослідної роботи;
- розробка, апробація та впровадження нових медичних технологій та надання третинної (високоспеціалізованої), вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам;
- проведення лікувального процесу на рівні міжнародних стандартів.

У світі існує кілька варіантів створення університетських клінік:

1. Окремі медичні підрозділи або юридичні особи в структурі університетів.
2. Федеральні або комунальні багатопрофільні заклади охорони здоров'я (госпіталі), на базі яких розташовані клінічні кафедри медичних факультетів університетів
3. Державна кооперація (об'єднання) [5].

З точки зору менеджменту у першому випадку, як юридична особа в структурі університету, ми маємо оптимальну систему управління, яка здатна ефективно та оперативно вирішувати завдання, що стоять перед клінікою.

У другому випадку федеральні або комунальні заклади охорони здоров'я та університет вступають у частково інтеграційні відносини, де угодою чітко визначені обов'язки сторін і їх відповідальність. При такій формі кооперації управління втрачає оперативність через необхідність узгодження і прийняття спільного рішення.

Державна кооперація є найбільш поширеною формою корпорації між лікувально-профілактичними закладами та медичним закладом вищої

освіти в Україні для університетських клінік. Якщо обрано саме таку форму, учасниками договору зберігаються юридичний статус, фінансування. Залишається без змін управлінська вертикаль. Вступаючи в договірні відносини, учасники передають частину своїх повноважень до новоствореної наглядової ради та чітко визначають завдання, права, механізми взаємодії. Управлінський процес, при такій формі корпорації, буде проходити складніше, ніж в першому випадку, але прийняття рішень буде "прозорим", виключить можливість зловживання службовим становищем. Причиною тому є склад наглядової ради, до якої увійдуть представники: лікувальних установ, університету, зацікавлених громадських організацій, профспілок, органів влади.

У Типовому положенні про університетську клініку вищого навчального закладу [6] організаційна структура складається з адміністрації (дирекції), профільних відділень та інших підрозділів, що забезпечують роботу клініки. До складу адміністрації (дирекції) входять директор та його заступники за напрямками діяльності. Виходячи з цілей та задач, що стоять перед університетською клінікою, вважаємо за необхідне введення посади директора університетської клініки з наукової роботи з основними напрямками діяльності:

1. Організація заходів з підвищення якості освіти і виховання студентів, науково-педагогічних та медичних працівників за стандартами медичної освіти, забезпечення їх практичної підготовки.
2. Забезпечення умов для клінічної підготовки студентів, науково-педагогічних та медичних працівників у межах відповідних освітніх програм; удосконалення і реалізація програм навчання в інтернатурі, магістратурі, клінічній ординатурі, резидентурі.
3. Участь у підготовці науково-педагогічних працівників в аспірантурі, докторантурі та підвищення їх кваліфікації.
4. Організація заходів щодо здійснення наукової та науково-технічної діяльності з орієнтацією на пріоритетні напрями наукових досліджень шляхом спрямування фундаментальних і прикладних наукових досліджень на створення і впровадження конкурентоспроможних медичних технологій, розвиток міждисциплінарних наукових напрямків.
5. Проведення аналітичної і дослідницької роботи для удосконалення освітнього процесу підготовки працівників у галузі медицини відповідно до сучасних тенденцій розвитку світової медичної науки, органічного поєднання освіти, науки та медичної практики.
6. Організація і участь у проведенні наукових форумів: конгресів, з'їздів, науково- практичних конференцій тощо.

Висновки

1. Університетська клініка, що поєднує форми медичної освіти і науки, впровадження інноваційних медичних розробок та забезпечення практичної підготовки студентів є оптимальною структурою підвищення якості освіти майбутніх лікарів.
2. Включення до складу університету клініки або ряду клінік різного профілю веде до зміни управлінської структури від створення юридичної особи в складі клініки до кооперативного об'єднання.
3. Виходячи з цілей та задач, що стоять перед університетською клінікою, до складу управлінської структури необхідне введення посади директора університетської клініки з наукової роботи.

Перспективи подальших досліджень. Представлені результати досліджень є початком серії робіт пов'язаних з вивченням існуючих управлінських систем в університетських клініках, узагальнення вітчизняного і зарубіжного досвіду менеджменту, вибір оптимальної моделі, впровадження моделі управління в роботу клініки.

References

1. Rozporyadzhennya № 95-r Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 27 lyutoho 2019. «Pro skhvalennya Stratehiyi rozvytku medychnoi osvity v Ukraini» ["On Approval of the Strategy for the Development of Medical Education in Ukraine"]. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/95-2019-%D1%80
2. Stratehichnyi plan rozvytku ChNU imeni Petra Mohyly na period 2019-2024 [Strategic plan for development of Petro Mohyla National Technical University for the period 2019-2024]. [Ukrainian]. Available from: https://chmnu.edu.ua/wp-content/uploads/2016/09/Strategichnij_plan_2019-2024_rr-1.pdf
3. Wikipedia. Available from: https://ru.wikipedia.org/wiki/
4. Istoriya stvorennya Lvivskoho universytetu [The history of the Lviv University]. Available from: http://www.lnu.edu.ua/about/university-today-and-tomorrow/history/
5. Boychuk TM, Yuzko OM. Kontseptsiya stvorennya universytetskoi likarni (kliniky) [The concept of creating a university hospital (clinic)]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*. 2014; 18(71): 169-71. [Ukrainian]
6. Nakaz № 408 MOZ Ukrainy vid 06.07.2015. «Pro zatverdzhennya Typovoho polozhennya pro universytetsku kliniku vyshchoho navchalnoho zakladu (zakladu pislyadyplomnoi osvity)» ["On Approval of the Model Regulations on University Clinic of Higher Education (Postgraduate Education)"]. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1104-15

УДК 614.212:378.4ЧНУ

УНИВЕРСИТЕТСКАЯ КЛИНИКА – ПЕРЕХОД НА ВЫСШИЙ УРОВЕНЬ КАЧЕСТВА ПОДГОТОВКИ БУДУЩИХ ВРАЧЕЙ

Фролов Ю. А.

Резюме. Реформирование системы здравоохранения Украины невозможно без реформирования медицинского образования, которая является частью этой системы. Целью этой реформы является переход на более высокий уровень качества подготовки будущих врачей, что позволит прийти в лечебные учреждения специалистам, квалификация которых будет соответствовать международным стандартам и повысит качество оказания медицинской помощи населению.

Открытие медицинского института в классическом Черноморском национальном университете имени Петра Могилы ставит перед руководством университета новые задачи — это качество подготовки будущих врачей и как следствие качественное лечение пациентов. Основываясь на стратегическом плане развития ЧНУ, приоритетных направлениях развития медицинского образования, целью этой работы является изучением существующих управленческих систем в университетских клиниках Украины и Европы, создание оптимальной управленческой модели клиники Черноморского национального университета. Университетская клиника не является современным, новомодным понятием, их развитие имеет богатую историю. Это проверенный временем лечебное учреждение с организационной структурой, главной целью функционирования которой является качественное обучение студентов, развитие медицинской науки и лечения пациентов на современном уровне.

Первые университетские клиники в Украине были созданы в конце XIX века: в 1846 при медицинском факультете университета Св. Владимира в Киеве, в 1896 при медицинском факультете Харьковского Императорского университета, в 1897 при медицинском факультете Львовского университета, в 1900 при медицинском факультете Новороссийского Императорского университета в Одессе.

При создании университетской клиники в ее основы были положены цели: обеспечение образовательного процесса студентов, магистров, клинических ординаторов, аспирантов университета; обеспечение подготовки и повышения квалификации медицинских работников по стандартам высшего образования; проведение научно-исследовательской работы; разработка, апробация и внедрение новых медицинских технологий и предоставления третичной (высокоспециализированной), вторичной (специализированной) медицинской помощи пациентам; проведение лечебного процесса на уровне международных стандартов.

В мире существует несколько вариантов создания университетских клиник: отдельные медицинские подразделения или юридические лица в структуре университетов; федеральные или коммунальные многопрофильные учреждения здравоохранения (госпитали), на базе которых расположены клинические кафедры медицинских факультетов университетов; государственная кооперация (объединения).

С точки зрения менеджмента в статье проведен сравнительный анализ вариантов создания университетских клиник, их преимущества и недостатки, что в перспективе позволит создать оптимальную модель и внедрить эту модель управления в работу клиники.

Ключевые слова: университетская клиника, организационная структура, управленческие системы.

UDC 614.212:378.4ЧНУ

University Clinic as a Transition to the Highest Level of Future Doctors Training

Frolov Yu. A.

Abstract. Reforming the health care system of Ukraine is impossible without reforming medical education, which is a part of this system. The goal of this reform is to move to a higher level of quality in training of future doctors, which will allow specialists who are qualified to meet international standards and improve the quality of medical care for the population to come to medical institutions.

The opening of a medical institute at Petro Mohyla Black Sea National University poses new challenges for the university leadership concerning the development of the quality of future doctors training and, as a result, the quality of patient care. Based on the strategic development plan of Petro Mohyla Black Sea National University, priority directions of medical education development, *the purpose of this work* is to study the existing management systems in the university clinics of Ukraine and Europe, to create an optimal management model of the clinic of Petro Mohyla Black Sea National University. The University Clinic is not a modern concept, its development has a long history. It is a time-tested medical institution with an organizational structure, the main purpose of which is to provide quality education to students, to develop medical science and treatment of patients at modern level.

The first university clinics in Ukraine were established at the end of XIX century: in 1846 it was founded at the Medical Faculty of St. Volodymyr University in Kyiv, in 1896 it was started at the Medical Faculty of Kharkiv Imperial University, in 1897 it was established at the Medical Faculty of Lviv University, in 1900 it was founded at the Medical Faculty of Novorossiysk Imperial University in Odessa.

When the university clinic was established, the goals were put in its basis: to provide the educational process of students, masters, clinical residents, postgraduate students of the University; provide the training and professional development of medical workers according to the standards of higher education; to conduct research work; development, testing and introduction of new medical technologies and provision of tertiary (highly specialized), secondary (specialized) medical care to patients; conducting the treatment process at the level of international standards.

There are several options in the world to establish university clinics: Individual medical units or legal entities within universities; Federal or municipal multi-field health care institutions (hospitals), on the basis of which clinical departments of medical faculties of universities are located; State cooperation (associations).

Conclusion. From the management point of view, the article carried out a comparative analysis of options for creating university clinics, their advantages and disadvantages, which in the future will create an optimal model and implement this management model in the clinic.

Keywords: university clinic, organizational structure, management systems.

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.

Стаття надійшла 23.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.403
УДК 616.692:612.014.469:615.256.4:616-08

Бречка Н. М.[1], Коренєва Є. М.[1], Бондаренко В. О.[1], Козар В. В.[2], Морозенко Д. В.[2], Щербак О. В.[4], Сиротенко Л. А.[1], Величко Н. Ф.[1], Іваннікова С. В.[3]

СЕКРЕТОРНА ТА ЕКСКРЕТОРНА ФУНКЦІЯ СІМ'ЯНИКІВ В УМОВАХ СЕРОТОНІНОВОГО УРАЖЕННЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗУ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА КОРЕКЦІЯ ХОНДРОЇТИНУ СУЛЬФАТОМ

[1]ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, Україна

[2]Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

[3]Клініко-діагностична лабораторія «АЛВІС-КЛАС», Харків, Україна

[4]Харківська державна зооветеринарна академія, Україна

natalia01073@gmail.com

Порушення фертильності є світовою проблемою, а етіологічні фактори чоловічого безпліддя є досить різноманітними. Незважаючи на те, що зараз доступні різні методи лікування, у багатьох випадках рівень його ефективності все ще лишається низьким і потребує нових підходів.

Останнім часом пошуки дослідників зосередилися на групі відомих лікарських засобів – хондропротекторів, зокрема Хондроїтину сульфату, які мають властивості позитивно впливати на перебіг репродуктопатій із подальшим відновленням деяких параметрів чоловічої відтворювальної функції. Гормональний статус, який має місце за гіпофертильності, призводить до трансформації вуглеводних компонентів сперматогенного епітелію, неадекватний вміст глікозаміногліканів у складі секрету в протоці придатка сім'яника може виступати у якості фактору деструкції та життєздатності сперматозоїдів.

Метою роботи було вивчення можливості експериментальної корекції функціонального стану гонад та гонадотропної функції гіпофізу за допомогою Хондроїтину сульфату в умовах експериментальної серотонінової моделі ураження сім´яників у самців щурів для патогенетичного обґрунтування його застосування при розробці нових засобів і методів корекції репродуктивних порушень у особин чоловічої статі.

Для відтворення патології гонад була використана модель серотонінового ураження яєчка: щури самці отримували серотоніну гідрохлорид протягом 14-ти діб підшкірно у дозі 5 мг/кг. Для визначення кількості інтратестикулярного тестостерону використовували гомогенати сім'яників. Сумарну гонадотропну активність (методом біологічного тестування) вивчали в екстрактах гіпофізів дорослих самців щурів, що отримували серотоніну гідрохлорид та тих, яким на тлі його вводили препарати – Хондроїтину сульфату у дозі 60 мг/кг та Трибестан – 60 мг/кг маси тіла.

Було доведено, що введення серотоніну гідрохлориду призводить до гонадопатії, яка супроводжується порушенням сперматогенезу, зниженням рівня тестостерону як у сироватці крові, так в сім'яниках, а також зменшенням гонадотропної функції гіпофізу самців щурів. Введення референтного препарату Трибестан позитивно впливає на спермограму, рівень чоловічого статевого гормону підвищує сумарну гонадотропну активність. Застосування Хондроїтину сульфату у тварин із експериментальною гонадопатією, викликаною серотоніновим навантаженням, призводить до позитивних змін у показниках спермограми, тестостеронемії, а також рівня статевого гормону у гонадах та сумарної гонадотропної активності гіпофізів самців.

Ключові слова: серотонінова патологія яєчок, гіпофіз, сумарна гонадотропна активність, інтратестікулярний тестостерон, Хондроїтину сульфат, щури самці.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано у рамках теми «Механізми розвитку, діагностика та терапія безпліддя у осіб з дисфункцією статевих залоз та коморбідною патологією», № державної реєстрації 0116U007259.

Вступ. Більше ніж 48,5 мільйонів пар у всьому світі не в змозі зачати дитину, і щонайменше 40–50 % випадків безпліддя пов'язані з чоловічим фактором [1, 2]. Порушення фертильності є світовою проблемою, і на думку Sharlip et al. воно стосується 15 % пар, які мають незахищений статевий акт [3].

Також, повідомлялося, що приблизно 31 мільйон чоловіків у всьому світі неплідні [1]. Етіологія чоловічого фактору безпліддя вважається багатофакторною, і з цим станом пов'язані певні ризики. До них відносяться підвищений рівень реактивного кисню у тканинах, урогенітальні інфекції, бактеріоспермія, імунологічні та ендокринні захворювання, чинники навколишнього середовища та генетичні порушення [3, 4]; у половині випадків етіологія чоловічого фактору безпліддя залишається нез'ясованою [5].

Звертаючи увагу на зростаючі світові, регіональні та національні тенденції виникнення гіпофертильності, розробка нових засобів і методів лікування та профілактики безпліддя у чоловіків є однією з актуальних проблем сучасної ендокринології. Означене вище може бути спричинено порушенням як інкреторної, так і екскреторної функції статевих залоз, їх дисрегуляцією, які можуть бути викликані не тільки ендогенними, а часто й екзогенними факторами [6].

Незважаючи на те, що зараз доступно багато методів лікування, у багатьох випадках рівень його ефективності все ще лишається низьким [3] і потребує нових підходів до корекції чоловічого фактору безпліддя. Так, останнім часом пошуки дослідників зосередилися на групі відомих лікарських засобів – хондропротекторів, які можуть сприятливо впливати на перебіг репродуктопатій, що дає надію на відновлення деяких параметрів чоловічої відтворювальної функції, бо однією з причин безпліддя є порушення обміну гексозамінів в організмі. Так, гормональний статус, який має місце за гіпофертильності, призводить до трансформації вуглеводних компонентів сперматогенного епітелію, а неадекватний вміст глікозаміногліканів у складі секрету протоку придатка сім'яника може привести до незавершеності процесів кінцевого глікозування глікополімерів і виступати у якості чинника деструкції та порушення життєздатності сперматозоїдів [7, 8]. Також важлива роль протеогліканів у синтезі тестостерону належить очищеним клітинам Лейдигу, як у статевонезрілих, так і дорослих щурів, що відображається в зміні концентрації холестерину, його внутрішньоклітинному перерозподілі, етерифікації та впливає на сигнальну трансдукцію й зміну рівня цАМФ –одного з провідних месенджерів гормональної дії [9–13].

Останнім часом в численних експериментальних дослідженнях доведена простатопротекторна та гонадопротекторна дія відомого глікозаміноглікану – глюкозаміну гідрохлориду [14]. Крім того, застосування компоненту сполучної тканини хондроїтину сульфату з метою поліпшення якості сперматозоїдів при штучному запліднені свиней показало свою ефективність (Oancea A., Moldavan L. et al., 2006) [15]. Доведено, що зменшення частки хондроїтинсульфату і збільшення частки кератансульфатів в складі глікозаміногліканів репродуктивної системи може бути використано для екологічної оцінки районів з імовірним забрудненням токсичними поллютантами, в яких спостерігається зростання кількості безплідних чоловіків. Дослідження спектру протеогліканів в сироватці крові та сім'яній плазмі може бути використано як критерій прогнозу фертильності (Ветошкин Р.В., Николаев А.А., 2015) [15]. Отже, вивчення літературних даних щодо чоловічої статевої системи свідчить про те, що такий відомий глікозаміноглікан як Хондроїтину сульфат потенційно може розглядатись як коректор репродуктивних функцій чоловічого організму та може бути ефективним для покращення показників спермограми та функціонального стану сім'яників.

Метою роботи було вивчення можливості експериментальної корекції функціонального стану гонад та гонадотропної функції гіпофізу за допомогою Хондроїтину сульфату в умовах експериментальної серотонінової моделі ураження сім´яників у самців щурів для патогенетичного обґрунтування його застосування при розробці нових засобів і методів корекції репродуктивних порушень у особин чоловічої статі.

Матеріал та методи дослідження. Тварини утримувалися в умовах віварію ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» при природному освітленні та стандартному раціоні, рекомендованому для даного виду тварин, і при доступі до води *ad libitum*. Дослідження було виконано на статевозрілих самцях щурів масою 280–350 г популяції Вістар. Для отримання патології сім'яників була використана модель серотонінового ураження: щури самці отримували Серотоніну гідрохлорид (Alfa Aesar®)

протягом 14-ти діб підшкірно у дозі 5 мг/кг. У механізмі розвитку отриманої моделі патології сім'яників провідну роль відіграє вазоконстрикторна дія гідрохлориду серотоніну, внаслідок якої порушується трофіка та виникають патологічні зміни, характерні для варикоцеле у чоловіків, травмах та застійних явищах у гонадах тощо [14]. Як зазначено в попередніх дослідженнях, серотоніну гідрохлорид в дозі 5 мг/кг порушує метаболізм клітин Сертолі та Лейдіга у щурів. При відтворенні цієї патології синтетична та репаративна активність сім'яників знижувалася, при цьому спостерігалася фрагментація мембран ендоплазматичного ретикулуму, зменшення числа рибосом, полісом і секреторних гранул, збільшення кількості вторинних лізосом, а також редукція пластинчастого цитоплазматичного комплексу Гольджі [16].

Референтним препаратом був Трибестан, який призначають для лікування гіпогонадизму, порушень сперматогенезу, а саме оліго- й астенотератозооспермії, до складу якого входить екстракт якірців слонких (Tribulus terrestris), що містять стероїдні сапоніни фурастанолового типу. Препарат відновлює клітини Лейдигу, стимулює сперматогенез, збільшує кількість сперми, підвищує рухливість сперматозоїдів [17]. Хондроїтин сульфат та Трибестан вводили за три доби до початку введення серотоніну гідрохлориду, на тлі введення серотоніну (14 діб) та протягом трьох діб після останньої ін'єкцій серотоніну один раз на добу.

Тварини були розподілені на чотири групи: 1 група – інтактний контроль; 2 група – контрольна патологія (КП) – тварини з модельованим серотоніновим ураженням яєчок, яким вводили Серотоніну гідрохлорид (Alfa Aesar®), протягом 14-ти діб підшкірно у дозі 5 мг/кг; 3 гр. – КП + препарат Трибестан (виробництва компанії «Sopharma», Болгарія) у дозі 60 мг/кг; 4 гр. – КП + субстанція Хондроїтина сульфату (виробництва «Sigma», США), у дозі 60 мг/кг маси тіла.

Евтаназію щурів проводили на 21 добу експерименту, після якої виділяли і зважували сім'яники та гіпофізи. Показники морфофункціонального стану сперматозоїдів (кількість, рухливість, патологічні форми, час збереження рухливості статевих клітин) визначали у суспензії придатків сім'яників. Рівень тестостерону (Тс) визначали за допомогою стандартного набору «Алкор Біо».

Для визначення кількості інтратестикулярного Тс використовували гомогенати сім'яників. Тс екстрагували спирт-ефірною сумішшю, сухий осад екстракту розчиняли в 1 мл натрій-фосфатного буферу, pH=7,4. Зразки зберігали при t –20 °С [18]. Рівень чоловічого статевого гормону визначали імуноферментним методом.

Сумарну гонадотропну активність визначали методом біологічного тестування в екстрактах гіпофізів дорослих самців щурів, що отримували Серотоніну гідрохлорид (Alfa Aesar) та тих, яким на тлі його вводили субстанцію Хондроїтина сульфату та препарат Трибестан методом біологічного тестування. Для цього гіпофізи самців гомогенізували з фізіологічним розчином із розрахунку 2-3 мл на один гіпофіз, гомогенати центрифугували протягом 15 хвилин при 3000 об./хв. Супернатанти в об'ємі 0,5–1,0 мл вводили підшкірно протягом 3-х діб 2 рази на добу статевонезрілим мишам-самкам. Через 24-48 годин після останньої ін'єкції тварин знеживлювали, зважували матку з яєчниками. Сумарну гонадотропну активність виражали в умовних одиницях (маса матково-яєчникового комплексу на 1 г гіпофізу).

Всі дослідження проводилися відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985).

Статистичну обробку цифрових даних проведено з обчисленням середнього арифметичного значення та його статистичної похибки $\left(\overline{\chi} \pm S_{\overline{\chi}}\right)$, медіани (Me), мінімальних і максимальних дат (min ÷ max). Для аналізу відмінностей застосовували метод Ньюмена-Кейлса, непараметричний U-критерій Уїлкоксона-Манна-Уітні) та H-критерій Краскела-Уолліса. Оцінку «нульових» гіпотез здійснювали на рівні значущості не більше 0,05 [19].

Результати дослідження та їх обговорення. Згідно до отриманих даних (**рис. 1**) серотонінове ураження призводить до вірогідних змін у всіх наведених показниках спермограми, що підтверджує

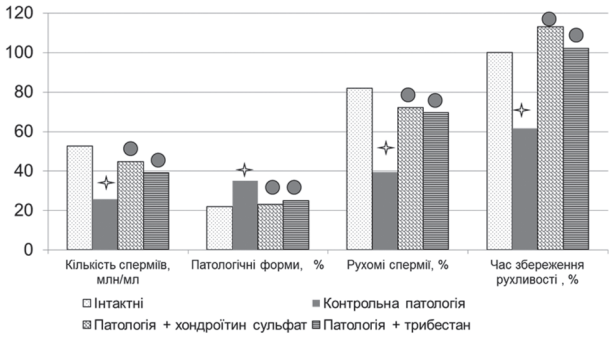

Рис. 1. Показники спермограми щурів самців в умовах серотонінової гонадопатії (контрольна патологія) та після застосування Трибестана та Хондроїтину сульфату

Примітки: ● – P < 0,005 по відношенню до інтактного контролю; ✧ – P < 0,005 по відношенню до контрольної патології.

порушення екскреторної функції сім'яників і свідчить на користь отримання експериментальної гонадопатії.

Зміни сперматогенезу у тварин із серотоніновим ураженням яєчок (група КП), пояснюються зміною морфологічної структури органу, унаслідок вазоконстрикторної дії серотоніну, що призводить до порушення трофіки та патологічних станів, які виникають у чоловіків за варикоцеле, травм, дисфункцій, викликаних гіподинамією та призводять до гіпофертильності [14]. Так, раніше описано, що Гідрохлорид серотоніну в дозі 5 мг/кг порушує метаболізм підтримуючих епітеліоцитів і інтерстиціальних ендокриноцитів сім'яників щурів. Ультрамікроскопічне дослідження сім'яників показали у цих тварин різке зниження синтетичної та репаративної активності, структурним підтвердженням чого була фрагментація мембран ендоплазматичного ретикулуму, зменшення кількості рибосом, полісом і секреторних гранул, збільшення кількості вторинних лізосом, а також редукція пластинчастого цитоплазматичного комплексу Гольджі, що ймовірно призводить до порушення сперматогенної функції тестикул [16].

Призначення Хондроїтин сульфату викликає відновлення показників спермограми, а саме підвищення на 72 % кількості сперміїв, зниження на 35 % відсотку патологічних форм, майже в два рази зростає відсоток рухливих сперматозоїдів. До того ж, за умов уведення Хондроїтину сульфату, нормалізується і час збереження рухливості сперміїв. Подібні позитивні зсуви у параметрах спермограми спостерігались й при використанні референтного препарату.

У тварин із групи КП знижувався рівень Тс у сім'яниках, який складав 49 % такого, що спостерігався в інтактних тварин (**табл. 1**). Це також пояснює низький рівень кількості сперміїв, відсотку рухливих форм і часу збереження їх рухливості та підвищення на 61 % патологічних форм сперматозоонів (**рис. 1**), бо загально відомо, що чоловічий статевий гормон, приймає активну роль у збереженні сперматогенезу [20]. Тестостеронемія у тварин, що отримували Хондроїтину сульфат, підвищувалась майже в три рази по відношенню до контрольної патології, але повністю не нормалізувалась, та відповідала таким показникам у щурів при введенні референтного препарату**.**

За умов контрольної патології та її експериментальної корекції за допомогою Хондроїтину сульфату та референтного препарату Трибестану зміни сперматогенезу віддзеркалювались й у інкреторній (секреторній) функції тестикул. При цьому спостерігалося зниження рівня тестостерону у сім'яниках групи тварин із експериментальною патологією (КП) на 50 %, тоді як застосування корегувальних засобів відновлювало вміст статевого гормону в сім'яниках (**табл. 1**). Раніше були описані наслідки рівня андрогенної насиченості у тварин таких груп (спостерігалось зниження рівня фруктози та активності андрогензалежного ферменту кислої фосфатази) [14], ці дані є підтвердженням низького рівня чоловічого статевого гормону за даної експериментальної гонадопатії (КП) та його вірогідного зростання за умов застосування Хондроїтину сульфату.

Зміни рівня статевого гормону у сім'яниках очікувані та підтверджують наявність патології, бо в попередніх роботах описані й морфологічні кореляти такої функціональної активності [16].

У тварин із групи «контрольна патологія» спостерігалось зниження сумарної гонадотропної активності на 32 %, але це не відображалось на масі сім'яників та гіпофізів, які складали 103 % та 86 % відносно групи «інтактний контроль» (**рис. 2**).

Таблиця 1 – Показники загального та інтратестикулярного тестостерону щурів із експериментальною гонадопатією та після застосування Трибестана та Хондроїтину сульфату (n=6)

Групи тварин	Тестостерон, нмоль/л x+-X	Інтратестикулярний тестостерон, нмоль/г/тканини Me, 25% – 75%
Інтактний контроль	16,04±0,82	28,80, 24,50–31,30
Контрольна патологія (КП)	3,84±0,98*	14,20*, 11,60–17,10
КП + Трибестан	9,20±1,42*/**	24,40**, 22,40–28,40
КП + Хондроїтину сульфат	10,40±1,91*/**	23,80**, 21,70–27,00

Примітки: * – вірогідно порівняно з показником в інтактному контролі (p<0,05); ** – вірогідно порівняно з показником в КП (p<0,05).

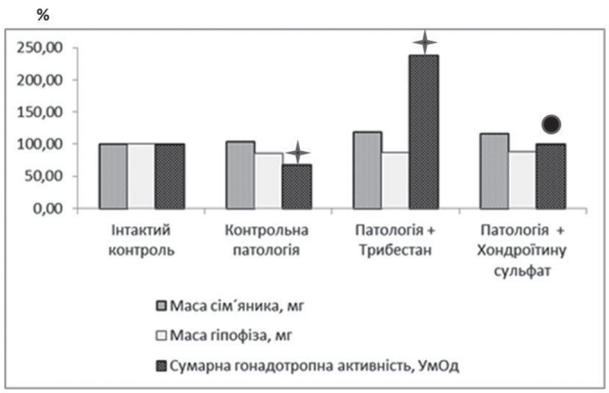

Рис. 2. Маса сім´яників, гіпофізів та сумарна гонадотропна активність гіпофізів щурів самців в умовах серотонінової навантаження (КП) та після застосування Трибестана та Хондроїтин сульфату (відсоток до інтактного контролю) (n=7)

Примітки: ✧ – P < 0,005 по відношенню до інтактного контролю; ● – P < 0,005 по відношенню до контрольної патології.

Застосування Хондроїтину сульфату нормалізувало гонадотропну активність та не впливало на масу сім'яників і гіпофізів. За умов призначення референтного препарату Трибестан спостерігається значне підвищення сумарної гонадотропної активності (в 2,4 рази вище показників, які отримані у інтактних тварин), що також не впливає на масу досліджуваних залоз (**рис. 2**). Звертає на себе увагу той факт, що при призначенні Хондроїтину сульфату при нормальній сумарній гонадотропній активності рівень статевого гормону в сім'яниках нормалізувався, а у сироватці крові, при значному вірогідному підвищенні, не досягав рівня інтактних особин. В той же час при використанні препарату порівняння Трибестану тестостеронемія та інтратестикулярний рівень тестостерону супроводжувались значним підвищенням сумарної гонадотропної активності, що підтверджує його відомий ефект на гормональні показники [17].

Таким чином, серотонінове навантаження призводить до центральної дизрегуляції статевої функції. Так, сумарна гонадотропна активність у тварин із контрольною патологією була знижена, а використання препарату Хондроїтина сульфату мав виразну дію не тільки на секреторну та сперматогенну функції сім'яників, але й на їх центральну регуляцію, що може бути використано при розробці нових засобів та підходів до лікування гіпофертильності, обумовленої чоловічим фактором.

Висновки

1. При моделюванні гіпофункції сім'яників за допомогою серотоніну гідрохлориду спостерігається зниження кількості сперматозоїдів, відсотку рухливих форм сперміїв, зростання відсотку патологічних форм сперматозоонів та зниження функціональної активності статевих клітин за часом збереження рухливості. У всіх тварин із такою патологією знижується рівень сироваткового та інтратестикулярного тестостерону та сумарна гонадотропна активність гіпофізів.
2. Введення референтного препарату Трибестан позитивно впливає на спермограму, рівень чоловічого статевого гормону та підвищує сумарну гонадотропну активність.
3. Застосування Хондроїтину сульфату у тварин із експериментальною гонадопатією, викликаною серотоніновим навантаженням, призводить до позитивних змін у показниках спермограми, тестостеронемії, рівні статевого гормону у гонадах та сумарної гонадотропної активності гіпофізів самців щурів, що може слугувати патогенетичним підґрунтям для розробки засобів корекції гіпофертильності чоловічого організму.

Перспективи подальших наукових досліджень. Отримані дані свідчать про перспективність подальшого вивчення впливу вивчаємих фармакологічних засобів на патогенетичні складові неплідності у чоловіків.

References

1. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015 Apr 26; 13: 37. PMID: 25928197. PMCID: PMC4424520. doi: 10.1186/s12958-015-0032-1
2. Kumar N, Singh AK. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. *J Hum Reprod Sci*. 2015 Oct-Dec; 8(4): 191-6. PMID: 26752853. PMCID: PMC4691969. doi: 10.4103/0974-1208.170370
3. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril*. 2002; 77: 873–82. PMID: 12009338. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03105-9
4. Vilvanathan S, Kandasamy B, Jayachandran AL, Sathiyanarayanan S, Tanjore Singaravelu V, Krishnamurthy V, et al. Bacteriospermia and Its Impact on Basic Semen Parameters among Infertile Men. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2016; 2016: 2614692. PMID: 26880908. PMCID: PMC4736773. doi: 10.1155/2016/2614692
5. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Carson SA, et al. National Cooperative Reproductive Medicine Network. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8; 345(19): 1388-93. PMID: 11794171. doi: 10.1056/NEJMoa003005
6. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Human Reproduction Update*. 2015 Jul-Aug; 21(4): 411-26. PMID: 25801630. doi: 10.1093/humupd/dmv016
7. Reddy RK, Tadolini B, Wilson J, Williams-Ashman HG. Glycoprotein glycosyltransferases in male reproductive organs and their hormonal regulation. *BBA*. 1980; 4: 559–63.
8. Hua J, Suguro S, Iwabuchi K, Tsutsumi-Ishii Y, Sakamoto K, Nagaoka I. Glucosamine, a naturally occurring amino monosaccharide, suppresses the ADP-mediated platelet activation in humans. *Inflammatory Res*. 2004 Dec; 53(12): 680-8. PMID: 15654516. doi: 10.1007/s00011-004-1312-y
9. Miranda PV, Gonzalez-Echeverria F, Marin-Briggiler CI, Brandelli A, Blaquier JA, Tezón JG. Glycosidic residues involved in human sperm-zona pelucida binding in vitro. *Mol Human Reprod*. 1997; 3(5): 399–404. PMID: 9239724. doi: 10.1093/molehr/3.5.399
10. Parrish RF, Winsek TJ, Polakoski KL. Glycosaminoglycan stimulation of the in vitro conversion of boar proacrosin into acrosin. *J Reproduction*. 2004; 128: 313–9.

11. Levallet G, Levallet J, Bonnamy PJ. Alterations in proteoglycan synthesis selectively impair FSH-induced particulate cAMP-phosphodiesterase 4 (PDE4) activation in immature rat Sertoli cells. *Biochim Biophys Acta*. 2007; 1770(4): 638-48. PMID: 17261351. doi: 10.1016/j.bbagen.2006.12.006
12. Phamantu NT, Bonnamy PJ, Bouakka M, Bocquet J. Inhibition of proteoglycan synthesis induces an increase in follicle stimulating hormone (FSH)-stimulated estradiol production by immature rat. *Sertoli cells Molec Cell Endocrinol*. 1995; 109(1): 37–45.
13. Fagnen G, Phamantu NT, Bocquet J, Bonnamy PJ. Inhibition of transmembrane calcium influx induces decrease in proteoglycan synthesis in immature rat Sertoli cells. *J Cell Biochem*. 1999; 76(2): 322–31. PMID: 10618648. doi: 10.1002/(sici)1097-4644(20000201)76:2<322::aid-jcb15>3.3.co;2-v
14. Zaychenko HV, Yakovleva LV, Butenko IH, Laryanovs'ka YuB. Vplyv hlyukozaminu hidrokhlorydu na spermatohenez shchuriv pry yoho porushenni serotoninom. *Farmakolohiya ta likars'ka toksykolohiya*. 2008; 1(3): 74–9. [Ukrainian]
15. Vetoshkin, RV, Nikolayev AA. Proteoglikany muzhskoy reproduktivnoy sistemy (obzor literatury). *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2015; 1 (chast' 4): 848-53. [Russian]
16. Brechka NM, Nevzorov VP, Bondarenko VA, Koreneva EM, Malova NG. Violation ultrastructure of Sertoli cells and Leydig cells under the influence of serotonin hydrochloride. *Problems of endocrine pathology*. 2012; 2: 73-9.
17. Horpynchenko YY, Hurzhenko AYu. Prymenenye preparata Trybestan v androlohycheskoy praktyke. *Zdorov'e muzhchyny*. 2010; 1: 28-32. [Russian]
18. Reznykov AH. *Metody opredelenyya hormonov*. K: Yzd-vo Nauk dumka; 1986. 400 s. [Russian]
19. Hlans S. *Medyko-byolohycheskaya statystytka*. Per s anhl. M: Praktyka; 1998. 459 s. [Russian]
20. Bieniek JM, Kashanian JA, Deibert CM, Grober ED, Lo KC, Brannigan RE, et al. Influence of increasing body mass index on semen and reproductive hormonal parameters in a multi-institutional cohort of subfertile men. *Fertil Steril*. 2016; 106(5): 1070–5. PMID: 27460460. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.041

УДК 616.692:612.014.469:615.256.4:616-08

СЕКРЕТОРНАЯ И ЭКСКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ СЕМЕННИКОВ В УСЛОВИЯХ СЕРОТОНИНОВОГО ПОРАЖЕНИЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТОМ

Бречка Н. М., Коренева Є. М., Бондаренко В. О., Козар В. В., Морозенко Д. В., Щербак О. В., Сиротенко Л. А., Величко Н. Ф., Иванникова С. В.

Резюме. Нарушение фертильности является всемирной проблемой, а этиология мужского фактора бесплодия считается многофакторной. Несмотря на то, что сейчас доступно много вариантов лечения, во многих случаях уровень его успешности все еще остается низким и требует новых подходов к коррекции.

В последнее время поиски исследователей сосредоточились на группе известных лекарственных средств хондропротекторов, в частности Хондроитина сульфата, которые имеют свойства благоприятно влиять на течение репродуктопатий, что дает надежду на восстановление некоторых параметров мужской репродуктивной функции. Гормональный статус, который имеет место при гипофертильности приводит к трансформации углеводных компонентов сперматогенного эпителия, неадекватное содержание гликозаминогликанов в составе секрета придатка семенника может выступать в качестве фактора деструкции сперматозоидов

Целью работы было изучение возможности экспериментальной коррекции, с помощью Хондроитин сульфата, функционального состояния гонад и гонадотропной функции гипофиза в условиях экспериментальной серотониновой модели поражения семенников у самцов крыс для патогенетического обоснования его применения при разработке новых средств и методов коррекции репродуктивных нарушений у особей мужского пола.

Для воспроизведения патологии гонад была использована модель серотонинового поражения яичка: крысы самцы получали Серотонина гидрохлорид, в течение 14-ти суток подкожно в дозе 5 мг/кг). Для определения количества интратестикулярного тестостерона использовали гомогенаты семенников. Суммарную гонадотропную активность (методом биологического тестирования) изучали в экстрактах гипофизов взрослых самцов крыс, получавших серотонина гидрохлорид и тех, которым на фоне его вводили препараты Хондроитина сульфат в дозе 60 мг / кг и Трибестан – 60 мг/кг массы тела. Было доказано, что введение серотонина гидрохлорида приводит к гонадопатии, которая сопровождается поражением сперматогенеза, снижением уровня тестостерона как в сыворотке крови, так в семенниках, а также уменьшением гонадотропной функции гипофиза самцов крыс.

Введение референтного препарата Трибестан положительно влияет на спермограмму, уровень мужского полового гормона, повышает суммарную гонадотропную активность. Применение Хондроитина

сульфата у животных с экспериментальной гонадопатией, вызванной серотониновой нагрузкой, приводит к позитивным изменениям в показателях спермограммы, тестостеронемии, уровне полового гормона в гонадах и суммарной гонадотропной активности гипофизов самцов

Ключевые слова: серотониновая патология яичек, гипофиз, суммарная гонадотропными активность, интратестикулярный тестостерон, Хондроитин сульфат, крысы самцы.

UDC 616.692:612.014.469:615.256.4:616-08

Secretory and Excretory Function of Testicles in Conditions of Serotonin Disorder of Spermatogenesis and Experimental Correction of Chondroitin Sulphate

Brechka N. M., Korenieva Ye. M., Bondarenko B. A.,
Kozar V. V., Morozenko D. V., Shcherbak O.V.,
Sirotenko L. A., Velichko N. F., Ivannikova S.V.

Abstract. Impairment of fertility is a worldwide problem, and the etiology of the male factor of infertility is considered multifactorial. Despite of the fact that many treatment options now are available the level of its success is still low and requires new approaches to correction in many cases. Recently, the search has focused on a group of well-known drugs chondroprotectors in particular Chondroitin sulfate, which have properties that favorably influence the course of reproductive pathologies, which gives hope for the reconstruction of some parameters of male reproductive function. The hormonal status that occurs during hypofertility leads to the transformation of the carbohydrate components of spermatogenic epithelium and these inadequate glycosaminoglycans in the secretion of the epididymis can act as a factor in the destruction of spermatozoa.

The purpose of the study was to research the possibility of experimental correction, with the help of Chondroitin sulfate, of the functional state of the gonads and the gonadotropic function of the pituitary gland on an experimental serotonin model of testicular damage in male rats for the pathogenetic demonstration of its use and the development of new means and methods of correcting reproductive disorders in males.

Material and methods. To reproduce the pathology of testes, a model of serotonin damage of the testis was used: males obtained Serotonin hydrochloride subcutaneously at a dose of 5 mg / kg for 14 days. Testosterone homogenates were used to determine the amount of testosterone intratesticularly. The total gonadotropic activity (by biological testing method) was studied in pituitary extracts of adult male rats treated with serotonin hydrochloride and those that were given Chondroitin sulfate on its background at a dose of 60 mg / kg and Tribestan 60 mg / kg of body weight.

Results and discussion. The obtained results proved that the administration of serotonin hydrochloride led to gonadopathy, which was accompanied by damage to spermatogenesis, a decrease in testosterone in both blood serum and testes, as well as a decrease in the gonadotropic function of the pituitary gland of male rats. The introduction of the reference drug Tribestan positively effected on the spermatogenesis, the level of male sex hormone, and increases the total gonadotropic activity.

Conclusion. The use of Chondroitin sulfate in animals with experimental gonadopathy caused by serotonin loading leads to positive changes in the indicators of spermatogenesis, testosteroneemia, the level of sex hormone in the gonads and the total gonadotropic activity of male pituitary glands

Keywords: serotonin pathology of the testes, pituitary gland, total gonadotropic activity, intratesticular testosterone, Chondroitin sulfate, male rats.

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.

Стаття надійшла 08.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.410
УДК 577.1: 616.21: 612.1

Бурлака Ю. Б., Клись Ю. Г., Шукліна Ю. В., Верьовка С. В.

ДОСЛІДЖЕННЯ АГРЕГАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОНЗИЛІТ

ДУ «Інститут отоларингології імені проф. О. С. Коломійченка НАМН України», Київ, Україна

burlakaiuliia@yahoo.com

Хронічний тонзиліт займає важливе місце в оториноларингологічній патології. Пошук точних методів лабораторної оцінки ступеня активності патологічного процесу в організмі хворого на хронічний тонзиліт залишається актуальним питанням в ЛОР-практиці.

Мета роботи – дослідити функціональну активність тромбоцитів та показники коагуляційної ланки системи гемостазу при декомпенсованій формі хронічного тонзиліту.

Було обстежено 30 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікування у відділі запальних захворювань ЛОР-органів ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України». Контрольну групу склали 20 умовно здорових людей.

Досліджували агрегацію тромбоцитів з використанням індуктора АДФ в кінцевих концентраціях: 1,25, 2,5 та 10 мкмоль/л. Для оцінки процесу агрегації визначали ступінь, швидкість та час досягнення максимального ступеня агрегації. Досліджували тромбін-подібну активність, концентрацію фібриногену та рівень фактору фон Віллебранда. У хворих на хронічний тонзиліт спостерігаються виражені зміни ступеня та швидкості агрегації тромбоцитів в бік збільшення їх рівнів відносно контрольних даних. Встановлено зростання часу агрегації тромбоцитів при найменшій та середній дозі АДФ та його скорочення при найбільшій дозі індуктора на тлі наближеної до контрольного значення кількості клітин, що може свідчити про зниження їх функції.

Показано зростання амідолітичної тромбін-подібної активності, рівнів фібриногену і фактора фон Віллебранда, що є проявом запального процесу та може бути однією з причин виявленої нами підвищеної агрегації тромбоцитів. Дослідження активності тромбоцитів у хворих на хронічний тонзиліт можуть бути використані при розробці об'єктивних критеріїв для оцінки вираженості запального процесу в мигдаликах.

Ключові слова: тонзиліт, агрегація тромбоцитів, тромбін-подібна активність, фібриноген, фактор фон Віллебранда.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є частиною НДР лабораторії біохімії ДУ «Інституту отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України» «Дослідити показники протеолітично-інгібіторного дисбалансу системи гемостазу, рівнів метаболічної інтоксикації та рецепторної відповіді клітин крові, як критерію оцінки перебігу запальних та онкологічних захворювань верхніх дихальних шляхів», № державної реєстрації 0108U000801.

Вступ. Хронічний тонзиліт займає важливе місце в оториноларингологічній патології. Соматичні захворювання, які пов'язані з тонзилітами, характеризуються тривалим, інтермітуючим перебігом та призводять до часткової втрати працездатності та, навіть, інвалідізації осіб працездатного віку [1].

Формування хронічного запального осередку в мигдаликах та розвиток тонзилогенних процесів в організмі відбувається внаслідок тривалої взаємодії інфекційного агента з лімфоїдною тканиною на тлі зниження загальної реактивності макроорганізму. Токсична дія мікроорганізмів призводить до пригнічення активності окисно-відновлювальних процесів в тканині мигдаликів. Недостатність ферментних систем, які беруть в цьому участь, сприяє гіпоксії мигдаликів та розвитку різних сполучень полігіповітаміноза [1, 2].

Пошук точних методів лабораторної оцінки ступеня активності патологічного процесу в організмі хворого на хронічний тонзиліт залишається актуальним питанням в отоларингологічній практиці. Загальноприйняті гематологічні дослідження не завжди дають можливість правильно оцінити стан хворого. Вивчення коагуляційних властивостей крові в основному зводиться до дослідження трьох показників: часу згортання крові, тривалості кровотечі (по Дюке) і кількості тромбоцитів [3,4]. Ряд авторів вважають, що різні клінічні форми хронічного тонзиліту протікають з гіпокоагулемією [5-7]. Крім того, у багатьох хворих подовжений час згортання крові, час рекальцифікації, знижена толерантність плазми до гепарину [7, 8].

Показники зміни активності тромбоцитів у хворих на хронічний тонзиліт можуть бути використані в якості об'єктивних тестів для визначення вираженості запального процесу в мигдаликах, а також при оцінці ефективності консервативних методів лікування цього захворювання, оскільки хронічний запальний процес при цьому захворюванні призводить до змін в тромбоцитарно-судинній ланці системи гемостазу.

Мета роботи – дослідити функціональну активність тромбоцитів та показники коагуляційної ланки системи гемостазу при декомпенсованій формі хронічного тонзиліту.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні приймали участь пацієнти, які перебували на стаціонарному лікування у відділі запальних захворювань ЛОР-органів ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України» (м. Київ).

У дослідженні брали участь чоловіки віком від 18 до 39 років із діагнозом хронічний тонзиліт у декомпенсованій формі. Критеріями вилучення із дослідження були: вживання препаратів, які можуть вплинути на результати (гіпотензивні, медикаментозні засоби, що мають вплив на систему гемостазу), злоякісні новоутворення будь-якої локалізації, соматичні стани (цукровий діабет, захворювання сполучної тканини, наявність злоякісних пухлин, туберкульоз, ВІЛ та ін.). Згідно вищевказаних критеріїв у дослідженні приймали участь 30 пацієнтів, які були проінформовані і надали письмову згоду [9]. Контрольну групу склали 20 умовно здорових людей.

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. Вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Кров для дослідження отримували з ліктьової вени широкою голкою в пластикові пробірки з 3,8% натрію цитратом у співвідношенні 9:1 зранку натщесерце. Багату та бідну тромбоцитами плазму крові для досліджень отримували звичайними методами [10].

Агрегацію тромбоцитів досліджували на фотооптичному агрегометрі АР2110 «Солар» упродовж перших 3 год після забору крові. В якості індуктора агрегації використовували аденозиндифосфат (АДФ). Робочі розведення реактивів готували безпосередньо перед дослідженням згідно з рекомендаціями фірми-виробника. Для оцінки процесу агрегації тромбоцитів використовували АДФ в кінцевих концентраціях: 1,25, 2,5 та 10 мкмоль/л. Реєстрували: ступінь агрегації (СА, %) – максимальний рівень світлопропускання плазми крові після внесення індуктора агрегації; швидкість агрегації (ША, %/хв) – зміна світлопропускання плазми крові після внесення індуктора агрегації; час агрегації (хв) – час досягнення максимального ступеня агрегації [11].

Тромбін-подібну амідолітичну активність (ТрПА) у плазмі крові вимірювали спектрофотометрично за кількістю *пара*-нітроаніліну (*п*-НА), утвореного при розщепленні хромогенного синтетичного субстрату S-2238 (Tos-Gly-Pro-Arg-*пара*-нітроаніліду). Розрахунок кількості утвореного *п*-НА проводили із застосуванням калібрувального графіку залежності оптичної густини розчину вільного *пара*-нітроаніліну від його концентрації з подальшим перерахунком на 1 мл плазми крові за 1 хв [12].

Концентрацію фібриногену визначали за реакцією ферментативного перетворення фібриногену у фібрин за допомогою тромбіну в присутності іонів кальцію та монойодацетату для попередження стабілізації фібрину фактором XIIIa. Виражали в г на 1 л плазми крові (г/л) [13].

Рівень фактору фон Віллебранда (vWF) визначали методом імуноферментного аналізу [14]. Розведену 0,05 М трис-HCl буфером pH 7,4 плазму крові у співвідношенні 1:10 інкубували при 4° С протягом 12 годин. Для блокування неспецифічного зв'язування молекул проводили інкубацію з 5 % розчином знежиреного молока у тому ж буфері. Розчини первинних антитіл проти vWF (Millipore, Німеччина) та вторинних антитіл (Sigma, США), кон'югованих із пероксидазою хрону готували згідно з рекомендаціями виробників. Візуалізацію реакції проводили субстратом (о-фенілетилендіаміном і H_2O_2) та вимірювали оптичне поглинання за довжини хвиль 405 та 492 нм на мікропланшетному спектрофотометрі µQuant (BioTek Instruments).

Статистична обробка результатів проводилась за допомогою пакету програм для статистичної обробки біометричних даних WinPEPI. Для оцінки різниці між пацієнтами та групою контролю було використано *t*-критерій Стьюдента, враховуючи рекомендації Є. В. Гублер [15] та Е. В. Мальцева [16]. Із сукупності даних розраховували середнє арифметичне варіаційного ряду (M), похибку середнього арифметичного (m), оскільки параметри відповідали нормальному розподілу (за результатами тесту Шапіро-Уілка). Різницю вважали статистично достовірною при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Перед проведенням досліджень агрегації тромбоцитів вимірювали їх кількість в багатій на тромбо-

цити плазмі крові. Встановлено що у хворих з вищевказаною патологією кількість тромбоцитів наближена до показників норми. Але слід взяти до уваги, що агрегометр підраховує лише кількість тромбоцитів, а не відсоткове співвідношення їх груп. Так, в літературі описані випадки, коли частина незрілих або дегенеративних форм клітин перевищує норму і тоді ефективність дії тромбоцитів різко знижується, при тому, що їх кількість залишається в нормі [17].

В результаті проведених досліджень виявлені істотні відмінності за рівнем світлопропускання плазми крові між хворими на хронічний тонзиліт у формі декомпенсації та здоровими особами, отримані у відповідь на різні дози індуктора (**рис. 1**).

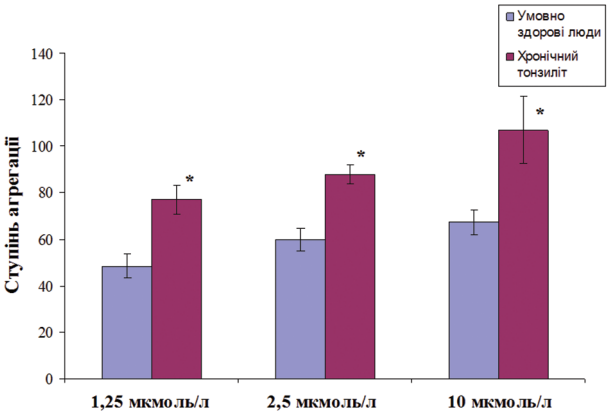

Рис. 1. Ступінь агрегації тромбоцитів

Примітка: * – достовірність різниці між групою практично здорових осіб та відповідними показниками групи хворих.

Для виявлення гіпо- та гіперагрегації використовували АДФ у низькій концентрації. У хворих на хронічний тонзиліт при використанні розчину АДФ в концентрації 1,25 мкмоль/л спостерігали вірогідне підвищення СА у 1,6 рази порівняно з групою контроля ($p<0,01$). Для дослідження первинної та вторинної агрегації тромбоцитів використовували середню концентрацію АДФ (2,5 мкмоль/л). Встановлено що СА у групі хворих є достовірно вищою відносно контрольної величини в середньому у 1,5 рази ($p<0,001$). Використання середньої концентрації АДФ дозволяє отримати незворотну двофазну агрегаційну криву, що відображає процеси первинної та вторинної агрегації. Великі дози АДФ (10,0 мкмоль/л) використовуються в наукових дослідженнях при підозрі на зниження функції тромбоцитів та для вивчення вираженості антиагрегантного впливу сполук і препаратів [11]. При проведенні агрегаційних досліджень з АДФ в концентрації 10,0 мкмоль/л цей показник достовірно підвищувався у хворих на хронічний тонзиліт порівняно з групою контролю ($p<0,02$).

Таким чином, можна стверджувати, що хворим на хронічний тонзиліт притаманна гіперреактивність тромбоцитів. За даними літератури критерієм гіперреактивності тромбоцитів є ступінь індукованої агрегації тромбоцитів, яка перевищує 60% [18].

Результати дослідження швидкості агрегації тромбоцитів у хворих на хронічний тонзиліт наведено на **рис. 2**. Показано прискорення цього показника при концентрації індуктора 1,25 мкмоль/л у порівнянні з контролем ($p<0,01$).

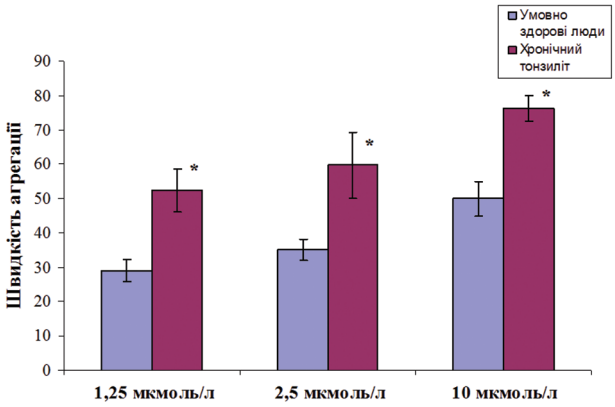

Рис. 2. Швидкість агрегації тромбоцитів

Примітка: * – достовірність різниці між групою практично здорових осіб і відповідними показниками групи хворих.

При використанні розчину АДФ в концентрації 2,5 мкмоль/л у групі хворих ША тромбоцитів також зростала і була достовірно відмінною від свого контрольного значення ($p<0,05$). При концентрації індуктора 10 мкмоль/л ША тромбоцитів у хворих хронічний тонзиліт у 1,5 рази достовірно вища відносно відповідного контрольного показника ($p<0,001$).

Результати дослідження часу початку максимального ступеня агрегації тромбоцитів у хворих на хронічний тонзиліт узагальнено на **рис. 3.** Встановлено достовірне збільшення цього показника порівняно з контролем при найменшій концентрації АДФ: у 2,8 рази ($p<0,001$).

При проведенні агрегаційних досліджень з АДФ в концентрації 2,5 мкмоль/л цей показник також достовірно підвищувався порівняно з групою контроля ($p<0,01$). При концентрації індуктора 10 мкмоль/л встановлено вірогідне зниження часу максимального ступеня агрегації у 1,2 рази порівняно з відповідним контролем ($p<0,05$).

Таким чином, у хворих на хронічний тонзиліт у формі декомпенсації агрегаційна здатність тромбоцитів підвищена, що супроводжується збільшенням

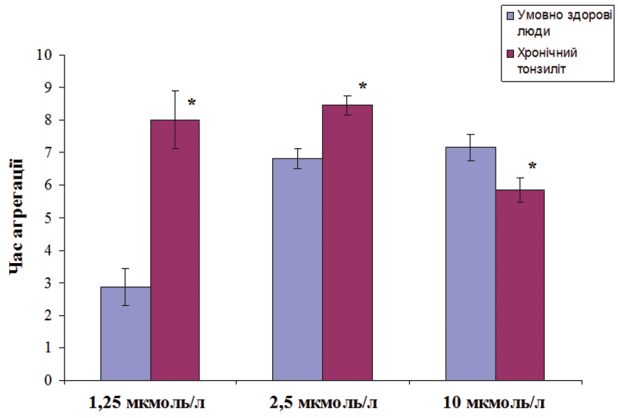

Рис. 3. Час досягнення максимального ступеня агрегації тромбоцитів

Примітка: ******* – достовірність різниці між групою практично здорових осіб та відповідними показниками групи хворих.

ступеня їх агрегації та зростанням швидкості утворення тромбоцитарних агрегатів при всіх використаних нами дозах індуктора. Крім того було встановлено різноспрямовані зміни часу досягнення максимального ступеня агрегації тромбоцитів: прискорення при найменшій та середній дозі АДФ та скорочення при найбільшій дозі індуктора. При цьому кількість тромбоцитів у хворих з вищевказаною патологією наближена до показників норми, що може свідчити про зниження їх функції.

Загальновідомо, що активація системи гемостазу супроводжується появою в кровотоці специфічних маркерів, що відображають ступінь підвищення гемостатичного потенціалу крові, таких як фібриноген, фактор фон Віллебранда, тромбін та ін. [19]. Всі ці показники відіграють важливу роль в активації тромбоцитів, тому наступний етап роботи було присвячено їх дослідженню.

З даних, наведених у **таблиці 1**, випливає, що амідолітична тромбін-подібна активність у хворих на хронічний тонзиліт змінювалась у напрямку збільшення, але не була достовірно відмінна від контрольного значення.

Таблиця 1. Тромбін-подібна активність, вміст фібриногену та фактору фон Віллебранда у хворих на хронічний тонзиліт

Показники	Умовно здорові люди	Хворі на хронічний тонзиліт
Амідолітична активність тромбіну, нмоль *п*-НА /(хв·мл)	9,60±1,00	13,5±2,00
Вміст фібриногену, г/л	2,20±0,10	2,90±0,20*
vWF, у.о./мл	0,028±0,002	0,069±0,004*

Примітка: * – вірогідність різниці між відповідними показниками у хворих і практично здорових людей.

Згідно з наведеними у ній даними, у хворих на хронічний тонзиліт рівень vWF перевищував такий практично здорових осіб у 2,5 рази ($p<0,001$). Вміст фібриногену у пацієнтів також достовірно підвищувався відносно контрольної групи ($p<0,01$).

Тромбоцити в кровообізі знаходяться в неактивному стані і активуються при пошкодженні кровоносних судин з вивільненням вмісту гранул і утворенням ліпідних медіаторів, що діють за механізмами позитивного зворотного зв'язку, потенціюючи їх активацію. Активація тромбоцитів пов'язана зі зміною експресії ряду поверхневих рецепторів, зростанням доступності місць зв'язування на інтегринах, а саме GPIIb/IIIa. Це опосередковує зв'язування тромбоцитів в процесі агрегації між собою за допомогою фібриногену або фактора фон Віллебранда. Незалежно від ініціюючого стимулу процес агрегації закінчується конформаційною зміною GPIIb-IIIa, таким чином перетворюючись в рецептор для фібриногену. Після зв'язування з яким фібриноген діє як місток між прилеглими тромбоцитами. Обумовлена тромбіном трансформація фібриногену в фібрин стабілізує агрегат тромбоцитів і формує тромб [20].

Активація тромбоцитів призводить не тільки до ініціації каскаду коагуляції (доіммунний механізм захисту), але також сприяє індукції запалення. Тромбоцити до недавнього часу розцінювалися в основному як регулятори гемостазу, але належної уваги їх участі в організації та регуляції процесу запалення не приділялося. Відомо, що тромбоцити можуть сприяти індукції запалення шляхом вивільнення прозапальних цитокінів (IL-8, IL-1β, TNFα), різних хемокінів і ліпідних медіаторів. Тісна взаємодія тромбоцитів з клітинами ендотелію сприяє екстравазації клітин імунної системи і їх міграції до вогнища запалення [21].

Відомо, що тромбін окрім головної функції в системі зсідання – перетворення фібриногену у фібрин, регулює розвиток гострих і хронічних запальних процесів шляхом активації PARs рецепторів, що призводить до стимуляції синтезу і секреції цитокінів, хемокінів та інших протеїнів різними типами клітин. Активуючи PARs рецептори тромбоцитів, він викликає зміну їх форми та вивільнення АДФ, серотоніну, тромбоксану, хемокінів і факторів росту та вивільняє рецептори фібриногену, котрі підсилюють агрегацію тромбоцитів [22, 23]. Показане нами підвищення амідолітичної тромбін-подібної активності при хронічному тонзиліті може свідчити про його участь у розвитку хронічного запального процесу.

Запальний процес супроводжується синтезом гострофазних протеїнів, зокрема фібриногену та фактору фон Віллебранда. Фібриноген опосередковує взаємозв'язок між системою зсідання та

процесами запалення завдяки наявності великої кількості інтегринових та неінтегринових рецепторів на поверхні молекули. При запаленні він надходить до екстраваскулярного простору, де активовані моноцити/макрофаги шляхом експресії тканинного фактору та фактору VII забезпечують перетворення фібриногену у фібрин, створюючи матрикс для адгезії і міграції запальних клітин [24, 25].

Фактор фон Віллебранда бере участь у судинно-тромбоцитарному та коагуляційному гемостазі. vWF відіграє важливу роль на початкових етапах зсідання крові, опосередковуючи адгезію тромбоцитів до субендотеліальної поверхні в місцях пошкодження судин. Його секреція відбувається під впливом факторів гемостазу (тромбіну, фібрину, плазміну) при активації окремих його ланок та медіаторів запалення. Внаслідок впливу прозапальних цитокінів відбувається дисфункція ендотелію, що призводить до збільшення рівня vWF в крові через його вихід з секреторних гранул ендотеліальних клітин [26, 27]. Встановлене нами підвищення рівня vWF у хворих на хронічний тонзиліт є проявом запального процесу, що супроводжується збільшенням рівня медіаторів запалення у кровообізі, які стимулюють його секрецію. Збільшення його рівня може бути однією з причин виявленої в роботі підвищеної агрегації тромбоцитів.

Відомо, що частота кровотеч у хворих на хронічний тонзиліт як під час операції, так і в післяопераційному періоді коливається від 0,1 до 8% [5, 7]. Тому центральне місце в розпізнаванні тромбоцитопатій при цій патології має належати дослідженню агрегації кров'яних пластинок. Зміни функціональної активності тромбоцитів можуть бути однією з причин порушення в коагуляційній ланці гемостазу і сприяти розвитку дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові [7]. Дослідження агрегації тромбоцитів у хворих з декомпенсованою формою хронічного тонзиліту є підставою для рекомендації використання гемостатичних засобів з метою підвищення ефективності профілактики кровотеч або препаратів, що покращують мікроциркуляцію і реологічні властивості крові. Правильно обрана тактика профілактики, індивідуально для конкретного пацієнта, в значній мірі може знижувати частоту ускладнень, впливати на перебіг основного захворювання, скорочувати терміни лікування, зменшувати інвалідизацію та летальність у хворих.

Висновки

1. У хворих на хронічний тонзиліт встановлено підвищення агрегації тромбоцитів, що супроводжується збільшенням ступеня їх агрегації, зростанням швидкості утворення тромбоцитарних агрегатів та різноспрямованими змінами часу досягнення максимального ступеня агрегації тромбоцитів.
2. Показано зростання амідолітичної тромбінподібної активності, рівнів фібриногену і фактора фон Віллебранда, що є проявом запального процесу та може бути однією з причин виявленої нами підвищеної агрегації тромбоцитів.
3. Отримані нами результати свідчать про необхідність проведення лабораторних досліджень активності тромбоцитів та показників коагуляційної ланки системи гемостазу у хворих на хронічний тонзиліт для виявлення змін у системі гемостазу, пов'язаних з підвищеним ризиком розвитку післяопераційних кровотеч, та вживання заходів щодо їх попередження.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження активності тромбоцитів у хворих на хронічний тонзиліт можуть бути використані при розробці об'єктивних критеріїв для оцінки вираженості запального процесу в мигдаликах. Можливість впливу на процес запалення шляхом модуляції активності тромбоцитів може стати поширеним підходом при лікуванні захворювань, пов'язаних з хронічним запаленням.

References

1. Dyudina OY. The dependence of the use of platelet aggregation on the form of chronic tonsillitis in children. *Russian otorhinolaryngology*. 2003; 1: 54–6. [Russian]
2. Kirichuk VF, Mareev OV, Dyudina OY. Changes in the functional activity of platelets in chronic tonsillitis and tonsillitis in children. *Vestn otorhinolar*. 2004; 5: 13–6. [Russian]
3. Turnova EV, Maltsev GS. Clinical biochemistry methods in the diagnosis of chronic tonsillitis. *Russian otorinolarin*. 2005; 4(17): 108–11. [Russian]
4. Palchun VT. Therapeutic and diagnostic approaches to the problem of chronic tonsillitis. *Vestn otolarin*. 2001; 1: 4–7. [Russian]
5. Zabolotny DI, Melnikov OF. *Theoretical aspects of the genesis and treatment of chronic tonsillitis*. Health's: Kiev; 1999. 145 p. [Russian]
6. Portenko EG. *Development of a comprehensive diagnosis and control of the treatment of chronic tonsillitis based on the method of infrared spectrometry*. Abstr. PhDr. (Med.). SPb; 2007. 28 p. [Russian]
7. Bykova VP. Modern aspects of the problem of tonsillar pathology. *Russian rhinology*. 1996; 2(3): 13–5. [Russian]
8. Antoniv VF, Perekrest AI, Korobkova TV. Some aspects of the tonsillar problem are currently underway. *Vestn otolarin*. 1995; 6: 43–5. [Russian]

9. Soldatov IB. *Guide of otolaryngology*. M: Medicine; 1997. 472 p. [Russian]
10. Menshikov VV. *Laboratory research methods in the clinic. Directory*. M: Medicine; 1987. 368 p. [Russian]
11. Cheshevik MA. *Instructions for determining platelet aggregation activity on an AP 2110 analyzer*. Minsk; 1995. 30 p. [Russian]
12. Abilgaard U, Lie M, Odegard OR. Antitrombin assay with new chromogenic substrates (S-2238 and chromozym TH). *Tromb Res*. 1977; 11(4): 549–53. PMID: 72424. doi: 10.1016/0049-3848(77)90208-0
13. Belitser VO, Varetskaya TV, Veremeenko KM. Quantitative determination of fibrinogen in human blood plasma. *Lab diagnostics*. 1997; 2: 53–5. [Russian]
14. Harlow E, Lane D. *Antibodies. Cold Spring Harbor Laboratory Press*. NY; 1988. p. 345–405.
15. Gubler EV. *Computational methods of analysis and recognition of pathological processes*. Lviv: Medicine; 1978. 296 p. [Russian]
16. Maltsev EV. *Methodology of scientific creativity in medicine: Practical aspects*. Odessa: Astroprint; 2006. 120 p. [Russian]
17. Shevchuk SV. Characteristic of the state of platelet aggregation capacity in patients with systemic lupus erythematosus. *Ukr rheumatol*. 2007; 2(28): 32–6. [Ukraine]
18. Yee DL. Aggregometry detects platelet hyperreactivity in healthy individuals. *Blood.* 2005; 106(8): 2723–9. PMID: 15972447. PMCID: PMC1634759. doi: 10.1182/blood-2005-03-1290
19. Prinkova TYu, Prokhorova VI, Cyrus TP. et al. Significance of the study of indicators for assessing the hemostatic potential of blood (fibrinogen, von Willebrand factor, and D-dimers) as potential laboratory criteria for the prevalence and differentiation of a tumor in uterine body cancer. *Lab diagnostics. Eastern Europe*. 2012; 3: 112–20. [Russian]
20. Volkov GL, Platonova TN, Savchuk AN. *Current ideas about the hemostatic system*. Kiev: Naukova Dumka; 2005. 296 p. [Russian]
21. Serebryanaya NB, Shanin SN, Fomicheva EE. et al. Platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 2. Platelets as participants in immune responses. *Medical immunology*. 2019; 21(1): 9–20. [Russian] doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-9-20
22. Ma L, Dorling A. The roles of thrombin and protease-activated receptors in inflammation. *Semin Immunopathol*. 2012; 34(1): 63–72. PMID: 21809138. doi: 10.1007/s00281-011-0281-9
23. Chen D, Dorling A. Critical roles for thrombin in acute and chronic inflammation. *J Thromb Haemost*. 2009; 7: 122–6. PMID: 19630783. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03413.x
24. Jennewein C, Tran N, Paulus P, Ellinghaus P, Eble JA, Zacharowski K. Novel aspects of fibrin(ogen) fragments during inflammation. *Mol Med*. 2011; 17(5-6): 568-73. PMID: 21210072. PMCID: PMC3105136. doi: 10.2119/molmed.2010.00146
25. Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol*. 2012; 34: 43–62. PMID: 2203794. doi: 10.1007/s00281-011-0290-8
26. Ruggeri ZM. von Willebrand factor. *J Clin Invest*. 1997; 99: 559–64. PMID: 9045854. PMCID: PMC507834. doi:10.1172/JCI119195
27. Meucci G, Pareti F, Vecchi M, Saibeni S, Bressi C, Franchis R. Serum von Willebrand factor levels in patients with inflammatory bowel disease are related to systemic inflammation. *Scand J Gastroenterol*. 1999; 34: 287–90. PMID: 10232874. doi: 10.1080/00365529950173708

УДК 577.1: 616.21: 612.1

ИССЛЕДОВАНИЕ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ

Бурлака Ю. Б., Клысь Ю. Г., Шуклина Ю. В., Веревка С. В.

Резюме. Хронический тонзиллит занимает важное место в оториноларингологической патологии. Поиск точных методов лабораторной оценки степени активности патологического процесса в организме больного хроническим тонзиллитом остается актуальным вопросом в ЛОР-практике.

Цель работы – исследовать функциональную активность тромбоцитов и показатели коагуляционного звена системы гемостаза при декомпенсированной форме хронического тонзиллита.

Было обследовано 30 пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделе воспалительных заболеваний ЛОР-органов ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А. С. Коломийченко НАМН Украины». Контрольную группу составили 20 условно здоровых людей. Исследовали агрегацию тромбоцитов с использованием индуктора АДФ в конечных концентрациях: 1,25, 2,5 и 10 мкмоль/л. Для оценки процесса агрегации определяли степень, скорость и время достижения максимальной степени агрегации.

Исследовали тромбин-подобную активность, концентрацию фибриногена и уровень фактора фон Виллебранда. У больных хроническим тонзиллитом наблюдаются выраженные изменения степени и скорости агрегации тромбоцитов в сторону увеличения их уровней относительно контрольных данных.

Установлено увеличение времени агрегации тромбоцитов при наименьшей и средней дозе АДФ и его сокращение при максимальной дозе индуктора на фоне количества клеток, приближенного к контрольной величине, что может свидетельствовать о снижении их функции.

Увеличение амидолитической тромбин-подобной активности, уровней фибриногена и фактора фон Виллебранда является проявлением воспалительного процесса и может быть одной из причин выявленной нами повышенной агрегации тромбоцитов. Исследование активности тромбоцитов у больных хроническим тонзиллитом может быть использовано при разработке объективных критериев для оценки выраженности воспалительного процесса в миндалинах.

Ключевые слова: тонзиллит, агрегация тромбоцитов, тромбин-подобная активность, фибриноген, фактор фон Виллебранда.

UDC 577.1: 616.21: 612.1

Study of Platelet Aggregation Capacity in Patients with Chronic Tonsillitis

Burlaka Yu. B., Klys Yu. G., Shuklina Yu. V., Verevka S. V.

Abstract. Chronic tonsillitis possesses a peculiar place in otolaryngology. Somatic diseases associated with tonsillitis are characterized by a prolonged, intermittent course and lead to partial disability and disability of persons of working age. Finding perfect methods for laboratory evaluation of the degree of the pathological process in patients with chronic tonsillitis is an urgent question in otolaryngological practice.

The purpose of our study was to investigate the functional activity of platelet and indices of the coagulative link of hemostasis system in patients with decompensated form of chronic tonsillitis.

Material and methods. We examined 30 patients who were hospitalized in the department of inflammatory diseases of ENT organs of the State Institution «O. S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine». The control group consisted of 20 healthy persons. Platelet aggregation was studied using adenosine diphosphate as inductor at final concentrations of 1.25, 2.5 and 10 μmol/l.

Results and discussion. To evaluate the aggregation process, the degree, the rate and the reaching time of the maximum aggregation were determined. Thrombin-like activity, fibrinogen concentration and von Willebrand factor level were studied. Patients with chronic tonsillitis have pronounced changes in the degree and rate of platelet aggregation toward increasing their levels relative to the indices of a control group. The increase in the time of platelet aggregation at the lowest and medium concentrations of adenosine diphosphate and its reduction at the highest one can indicate the decrease function of the platelet. The increase of amidolytic thrombin-like activity, fibrinogen levels and von Willebrand factor were shown, which is a manifestation of the inflammatory process and may be the one of the reasons for increase of the platelet aggregation.

Conclusion. Our results indicate the necessity for laboratory studies of platelet activity and indicators of the coagulation link of the hemostasis system in patients with chronic tonsillitis to detect changes in the hemostasis system associated with an increased risk of operative bleeding and take measures to prevent them. Moreover, the studies of platelet activity can be used for the development of objective criterions for evaluation of the severity of the inflammatory process at the chronic tonsillitis.

Keywords: tonsillitis, platelet aggregation, thrombin-like activity, fibrinogen, von Willebrand factor.

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.

Стаття надійшла 10.12.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.417
УДК 612.172.2

Завгородня В. А., Вітько С. М., Кудій Л. І., Коваленко С. О.

АНАЛІЗ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПРИ ГІПОКАПНІЇ ДИХАННЯ У МОЛОДИХ ЧОЛОВІКІВ

Черкаський національний університет імені Богдана Хмельницького, Україна

Victoria_Myronyuk@ukr.net

Оцінка показників варіабельності серцевого ритму складає наукове підґрунтя у прогнозуванні фізичних можливостей та контролю функціонального стану людини. Встановлено, що різні патерни дихання суттєво впливають на структуру ритму серця. Тому метою дослідження є вивчення індивідуальних особливостей варіабельності серцевого ритму при диханні із частотою 30 циклів за хвилину у здорових молодих чоловіків. Було проведено реєстрацію записів капнограми дихання на капнографі DATEX NORMOCAP (Datex, Finland) та кардіоінтервалограм за допомогою кардіодатчика Polar W.I.N.D. Link, приймачем Polar Wearlink W.I.N.D у програмі Polar Protrainer 5.0 (Polar ElectroOY, Finland) у 78 здорових молодих чоловіків. Аналіз записів ритмограм свідчить про наявність індивідуальних особливостей серцевого ритму та його змін при гіпервентиляційній пробі.

Під час гіпокапнії тривалість R-R інтервалів, рівень SDNN, rMSSD та показники потужності їх спектру знижуються. На 40-й хвилині відновлення спостерігається збільшення їх рівня від фону. Однак рівень максимального піку у спектрі низьких частот серцевого ритму (tLF) після гіпервентиляції не відновлюється.

У осіб з різним вихідним рівнем $PetCO_2$ як у стані спокою, так і при гіпокапнії відмічено вищі значення SDNN та rMSSD у представників з середнім та високим його рівнем. Під час відновлення різниця досліджуваних статистичних показників між групами нівелюється. При аналізі хвильової структури серцевого ритму у фоні спостерігається вірогідна різниця tLF між чоловіками з низьким та високим рівнем $PetCO_2$, а також наприкінці відновлення між особами з низьким його рівнем та середнім.

Серед чоловіків з різним вихідним рівнем вегетативного тонусу у стані спокою, під час гіпервентиляції та у період відновлення найбільші значення досліджуваних параметрів спостерігаються у парасимпатотоніків. При гіпокапнії чіткі відмінності між групами нівелюються за винятком наступних показників: у нормотоніків спостерігали вірогідну різницю HF_{norm}, а ваготоніки – мали вищі значення як HF_{norm}, так і HF порівняно із симпатотоніками.

Отже, зміни статистичних показників серцевого ритму та його спектральних компонентів при гіпокапнії дихання мають суттєві індивідуальні відмінності. Одними з чинників, що обумовлюють їх може бути вихідний рівень $PetCO_2$ та вегетативного тонусу.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму, вегетативний тонус, $PetCO_2$, гіпервентиляція, гіпокапнія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота є фрагментом НДР за темою «Вплив гіпо- та гіперкапнії на функціональний стан серцево-судинної системи людини», № держ. реєстрації 0116U003829.

Вступ. З'ясування впливу зовнішнього дихання на серцево-судинну систему до сьогодні належить до списку актуальних проблем біології та медицини. У зв'язку зі збільшенням стресового впливу, гіпервентиляція стала одним з факторів, який супроводжує сучасне життя [1] та викликає гіпокапнію. Однак аналіз наукової літератури показує більшу цікавість щодо впливу уповільненого дихання на організм в цілому та на серцевий ритм зокрема [2, 3], а питання гіпервентиляції вивчені недостатньо. Клінічні та експериментальні дослідження свідчать про те, що в однотипних умовах нервово-емоційного напруження виявляються виразні індивідуальні відмінності в стійкості людей до певних факторів зовнішнього і внутрішнього середовища [4]. Досліджено, що для ідентифікації гострого стресу інформативним показником є потужність спектру варіабельності серцевого ритму (ВСР) в діапазоні дуже високих частот [5]. Загалом оцінка показників ВСР складає наукове підґрунтя у прогнозуванні фізичних можливостей та контролю функціонального стану людини [6, 7]. Встановлено, що різні патерни дихання по-різному впливають на серцевий ритм [6]. Отже, аналіз ВСР дозволяє встановити певні закономірності його вегетативної

регуляції та дозволяє через відповідну реакцію визначити вплив того чи іншого чинника.

Метою дослідження було вивчити індивідуальні особливості варіабельності серцевого ритму при диханні із частотою 30 циклів за хвилину у здорових молодих чоловіків.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводили серед студентів Черкаського національного університету імені Б. Хмельницького факультету фізичної культури, спорту і здоров'я 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. Дослідження виконувалося з мінімальними психологічними втратами з боку учасників. На проведення досліджень була отримана поінформована згода кожного учасника дослідження.

Вимірювання здійснені на 78 чоловіках віком 18-22 роки.

Спочатку здійснювали вимірювання досліджуваних показників 5 хвилин у спокої сидячи після 10-хвилинного відпочинку, потім – упродовж 10 хвилин регламентованого дихання з частотою 30 циклів за хвилину та 40 хвилин відновного періоду після тесту.

Проводили записи капнограми дихання та кардіоінтервалограм. Капнограму реєстрували на капнографі DATEX NORMOCAP (Datex, Finland) у боковому потоці та оцінювали рівень напруження CO_2 вкінці видиху ($PetCO_2$). Запис варіабельності серцевого ритму (ВСР) проводили за допомогою кардіодатчика Polar W.I.N.D. Link приймачем Polar Wearlink W.I.N.D. та аналізували у програмі Polar Protrainer 5.0 (Polar ElectroOY, Finland). Після реєстрації кардіоінтервалограм здійснювали їх обробку у програмі "Caspico" (а.с. України №11262). За 5-хвилинними записами кардіоінтервалограми в спокої та при експериментальних впливах оцінювали хвильову структуру серцевого ритму. Згідно зі стандартами Європейського кардіологічного товариства за спектрограмою серцевого ритму визначали:

a. TP – загальна потужність коливань N-N інтервалів, яка вимірюється у частотному діапазоні до 0,4 Гц протягом 5 хв та є показником загальної ВСР (сума значень VLF, LF та HF).
b. HF – 0,15-0,4 Гц – потужність коливань серцевого ритму в діапазоні високих частот, яка свідчить про рівень дихальної аритмії та парасимпатичний вплив на серцевий ритм. Абсолютна величина дихальної складової спектру, як правило, дорівнює близько 1000 мс^2 та складає 15-25% від сумарної потужності.
c. HF_{norm} – HF в нормалізованих одиницях, що показує відносну парасимпатичну активність, тобто відображає рівень вагосимпатичного балансу. Розраховували за формулою: $HF_{norm}=(HF/(HF+LF))*100\%$.
d. LF – 0,04-0,15 Гц – відображає низькочастотну складову ВРС, що характеризує симпатичний тонус. В нормі частка вазомоторних хвиль в положенні лежачи становить від 15 до 35-40%.
e. VLF – 0-0,04 Гц – потужність коливань серцевого ритму в діапазоні дуже низьких частот, яка відображає гуморальні впливи на ритм серця, активність центрів осциляторів, коливання метаболізму. В нормі за умов спокою потужність в діапазоні цих частот складає 15-35% від сумарної потужності спектру.

Крім цього, визначали tLF – частоту найбільшого за амплітудою піку на спектрограмі в діапазоні низьких частот.

Оскільки при аналізі хвильової структури спостерігався непараметричний розподіл – розраховували медіани та їх квартилі з визначенням відмінностей за U-критерієм Mann-Whitney.

Зі статистичних показників варіабельності серцевого ритму аналізували:

a. SDNN – стандартне відхилення інтервалів N-N, що відображає сумарну ВСР. Вважається, що вищі значення SDNN (за умови відсутності аритмій та виражених трендів) свідчать про більш високі функціональні можливості організму.
b. rMSSD – стандартне (середнє квадратичне) відхилення різниці послідовних N-N інтервалів, що є виміром ВСР з малою тривалістю циклів та відображає парасимпатичну активність.

Розподіл статистичних показників був нормальним, тому здійснювали аналіз вибірок параметричними методами з розрахунком середніх значень та їх помилки. Вірогідність відмінностей оцінювали за t-критерієм Student's для групових та парних порівнянь у програмі Statistica for Windows 5.0.

Реактивність фізіологічних показників визначали як різницю між їх рівнем при експериментальних впливах та у фоні.

Результати дослідження та їх обговорення

Візуальний аналіз записів ритмограм досліджуваних молодих чоловіків у спокої, під час гіпервентиляції та на 35-40 хвилині відновлення.

Серед досліджених осіб індивідуальні значення хвильової структури ритму серця суттєво відрізнялись, що виявилося ще на етапі візуального аналізу нативних записів ритмограм. На рисунках 1-3 представлені оригінальні записи R-R інтервалів досліджуваних №41, №61 і № 71.

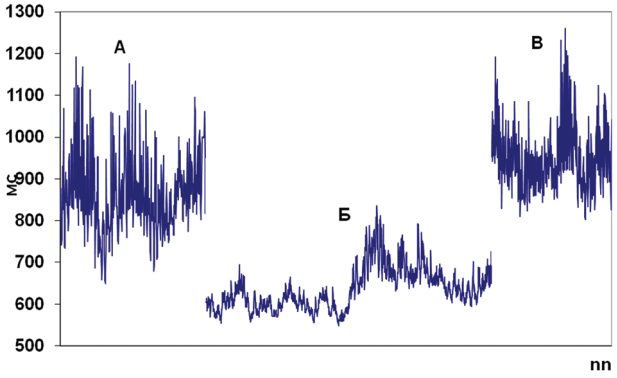

Рис. 1. Нативний запис R-R інтервалів обстежуваного №41

Примітки: А – спокій; Б – гіпервентиляція з частотою 30 циклів за хвилину; В – 35-40 хвилина відновлення.

Аналіз даних обстежуваного №41 (**рис. 1**) свідчить про значну амплітуду варіабельності серцевого ритму у період спокою з чітко вираженою хвильовою структурою. Так як у наших попередніх дослідженнях виявлено [8], що при диханні з частотою 30 циклів·за хвилину упродовж 10 хвилин рівень $PetCO_2$ знижується з 40,12±0,361 мм рт. ст. до 18,59±0,542 мм рт. ст., тобто відмічена виражена гіпокапнія під час проби, під її впливом спостерігається різка зміна хвильової структури та різниця ВСР протягом першої та другої половини тесту. Період відновлення характеризується збільшенням ЧСС та незначним зменшенням варіабельності у порівнянні з фоном. Загалом цей запис ВСР свідчить про значні зміни хвильової структури серцевого ритму під час тесту та впродовж періоду відновлення.

Ритмограма обстежуваного №61 (**рис. 2**) різко відрізняється від попередньої: під час тесту зареєстровано чітко виражену хвильову структуру, хоча спостерігається менша реактивність порівняно з

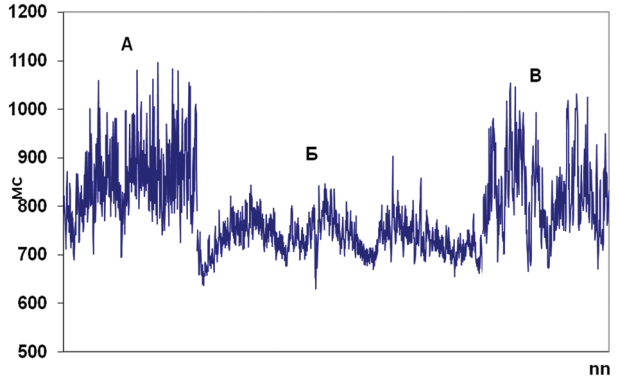

Рис. 2. Оригінальний запис R-R інтервалів обстежуваного №61

Примітки: А – спокій; Б – гіпервентиляція з частотою 30 циклів за хвилину; В – 35-40 хвилина відновлення.

досліджуваним №41. При візуальному аналізі помітні як регулярні хвилі, так і поодинокі аперіодичні зрушення. Відмічено зменшення ЧСС під час гіпокапнії та після неї проти стану спокою.

Разом з тим обидва обстежуваних були однакового віку, не мали хронічних чи гострих захворювань, вели подібний спосіб життя. Можливо, особливості структури ритмограм відображають специфічні для кожного з них особливості регуляторних впливів на серце та їх змін при пробі.

Запис R-R інтервалів обстежуваного №71 (**рис. 3**) свідчить про незначну варіабельність ритму серця у спокої, збільшення ВСР під час тесту, цілком можливо за рахунок дихальних рухів, далі – хоч і відбувається наростання гіпокапнії, амплітуда ритму серця відновлюється. Після регламентованого дихання спостерігається збільшення варіабельності серцевого ритму.

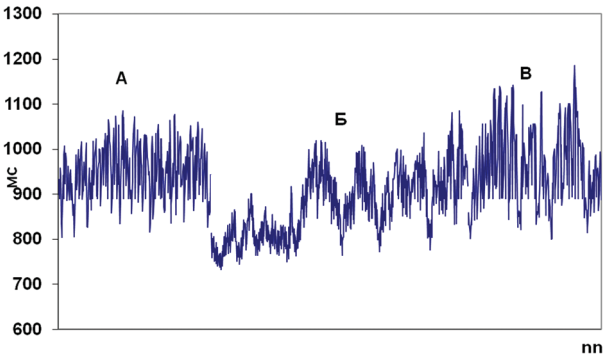

Рис. 3. Нативний запис R-R інтервалів обстежуваного №71

Примітки: А – спокій; Б – гіпервентиляція з частотою 30 циклів за хвилину; В – 35-40 хвилина відновлення.

Аналіз оригінальних записів послідовних R-R інтервалів свідчить про широку різноманітність реакцій серцевого ритму при гіпокапнії та після неї між окремими особами. Подібних прикладів ритмограм можна навести велику кількість. Очевидно, що для кожної людини структура серцевого ритму в спокої сидячи достатньо індивідуальна та відображає особливості співвідношення регулюючих впливів в організмі. Оскільки норма коливань тривалості R-R-інтервалу вельми широка, можна припустити існування типологічних груп серед здорових молодих людей за цими характеристиками.

Зміни статистичних та спектральних показників ВСР при регламентованому диханні з частотою 30 циклів за хвилину у здорових молодих чоловіків.

Проведений аналіз (**табл. 1**) свідчить про те, що під час регламентованого дихання спостерігаються достовірні зміни усіх досліджуваних показників. Так, при гіпокапнії знижувалась t-R-R інтервалів, SDNN

Таблиця 1 – Показники статистичного аналізу ВСР у спокої, при регламентованому диханні 30 циклів за хвилину та під час відновлення у здорових молодих чоловіків (n=78)

Умови		Показники		
		t-R-R, мс	SDNN, мс	rMSSD, мс
Спокій		883,8±16,0	76,85±4,49	75,04±7,25
Проба	5 хв	732,3±13,8***	51,83±3,02***	39,34±3,21***
	10 хв	770,7±15,1***	57,84±4,00***	49,99±5,89**
Відновлення	5 хв	926,5±15,7*	83,68±5,67	85,60±9,14
	10 хв	933,8±15,8*	80,11±4,81	81,13±7,93
	20 хв	959,2±17,0***	86,47±4,84*	92,87±8,20*
	40 хв	922,2±17,2*	91,83±5,54*	91,92±8,66*

Примітки: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001 в порівнянні з рівнем у спокої.

та rMSSD, що говорить про збільшення ЧСС, зменшення ВСР та послаблення впливу парасимпатичної ланки вегетативної нервової регуляції під впливом 10-хвилинної гіпервентиляції та зменшенні $PetCO_2$. На початку відновного періоду суттєвим було тільки збільшення тривалості R-R інтервалів, а 35-40 хвилини відновлення характеризуються вищими від початкових показниками статистичного аналізу ритму серця, що говорить про виражений ефект післядії гіпокапнії, посилення автономного контуру, зокрема парасимпатичної ланки регуляції серцевого ритму, а отже оптимізації регуляції фізіологічних функцій після проби [9, 10].

Аналіз реактивності статистичних показників при пробі та відновленні свідчить про значний їх розкид у вибірці.

Загалом, під час проби (**табл. 2**) реакція спектральних показників була односпрямованою: спостерігалася тенденція до зниження рівня усіх параметрів. Хоча зміни VLF-компоненту спектру були недостовірні. Наприкінці відновлення реєстрували вірогідно вищі значення VLF, LF, HF та TP. Однак рівень tLF не відновився навіть до 40 хвилини після гіпервентиляції.

Отримані результати збігаються з літературними даними [11] та показують збільшення потужності як LF, так і HF-компонентів спектру серцевого ритму. Разом зі зміною потужності окремих компонентів спектру ВСР після регламентованого дихання збільшується загальна його потужність. Цілком можливо, збільшення TP після проби у досліджуваних чоловіків пов'язане з активацією вегетативного і зменшення впливу центрального контуру регуляції, що спричинює збільшення адаптаційного потенціалу організму.

Для спектральних показників ВСР також відмічений значний розкид реакцій на пробу та у період відновлення після неї, що може свідчити про наявність типологічних особливостей змін ВСР у здорових молодих чоловіків на гіпокапнію.

Зміни статистичних та спектральних показників ВСР при регламентованому диханні з частотою 30 циклів за хвилину у молодих чоловіків з різним вихідним рівнем $PetCO_2$.

Відомо, що індивідуальні показники рівня $PetCO_2$ в спокої можуть бути обумовлені як генетичними особливостями людини, так і впливом середовища. Раніше нами показано, що у досліджуваній групі здорових молодих чоловіків розподіл $PetCO_2$ в стані спокою був нормальним, тому методом сигмальних відхилень (±0,5σ) виділили три групи: перша – склала 24 особи, які мали вихідний рівень $PetCO_2$ до 38,5 мм рт.ст., у II групу ввійшли 27 осіб з фоновим рівнем $PetCO_2$ 38,5-41,74 мм рт.ст. та III група включала 27 осіб з рівень $PetCO_2$ у спокої більше 41,74 мм рт.ст. [8].

Вельми цікавим було проаналізувати динаміку статистичних показників у осіб з різним вихідним рівнем $PetCO_2$ за умов гіпервентиляції. Так, ще у спокої існують відмінності SDNN та rMSSD у представників різних типологічних груп. А саме, SDNN у чоловіків II та III групи (85,73±9,54 та 81,15±7,32 мс відповідно) було вищим ніж у I (64,26±5,75 мс). В осіб із середній та високим рівнем $PetCO_2$ rMSSD (**рис. 4**) склав 92,89±16,14 мс та 80,61±11,46 мс, що є вірогідно вищим ніж у чоловіків з низьким його рівнем (55,60±7,43 мс). Отримані результати схожі з даними літератури. За дослідженнями [12], люди з низьким вихідним рівнем $PetCO_2$

Таблиця 2 - Показники хвильової структури серцевого ритму у спокої, під час регламентованого дихання з частотою 30 циклів за хвилину та наприкінці відновного періоду

Показники	Умови			
	Спокій	Проба 5 хв	Проба 10 хв	Відновлення
VLF, мс^2	1150 [742; 2550]	1116 [635; 2294]	1207 [731; 2141]	2196** [1095; 3489]
LF, мс^2	1232 [641; 2566]	340*** [171; 690]	485** [245; 767]	1265** [832; 3107]
HF, мс^2	1207 [631; 3133]	114*** [43; 273]	143*** [68; 447]	1359* [544; 5248]
tLF, Гц	0,095 [0,074; 0,122]	0,070*** [0,053; 0,091]	0,071*** [0,058; 0,090]	0,077** [0,062; 0,098]
HFnorm, %	51,90 [37,16; 62,56]	25,22*** [15,57; 34,66]	27,98*** [18,27; 39,77]	45,21 [34,25; 64,79]
TP, мс^2	3743 [2338; 8790]	1768*** [1058; 3478]	1805*** [1183; 3656]	5712*** [2892; 14808]

Примітки: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001 в порівнянні з рівнем у спокої.

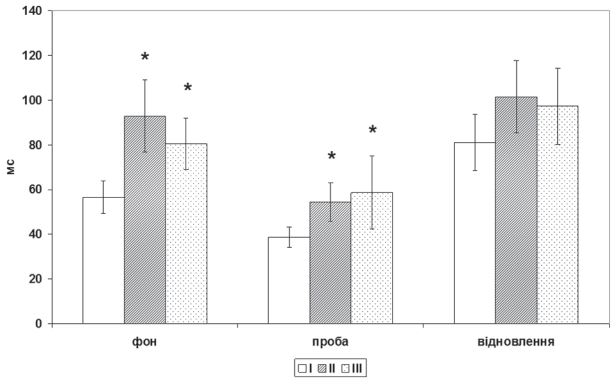

Рис. 4. Рівні rMSSD у спокої, при регламентованому диханні 30 циклів за хвилину та на 35-40 хвилині відновлення у здорових молодих чоловіків з різним вихідним рівнем $PetCO_2$

Примітка: * - p<0,05 у порівнянні з I.

мають достовірно вищий рівень особистісної тривожності, а, відповідно, і більшу активацію симпатичної нервової системи.

Такі відмінності зберігаються і при регламентованому диханні з частотою 30 циклів за хвилину. Так, SDNN у осіб II і III групи становив 63,93±6,89 мс та 63,63±9,60 мс і був вищим, ніж у I групі (46,90±3,70 мс). Подібна тенденція спостерігається при аналізі rMSSD: у чоловіків II та III групи (54,43±8,66 і 58,74±16,20 мс) цей показник був достовірно більшим ніж у I-й (38,76±4,55 мс). Можливо, це свідчить про більш високі функціональні можливості чоловіків із середнім та високим вихідним рівнем $PetCO_2$ та переважання у них потужності енергетичного спектру парасимпатичної ланки вегетативної нервової регуляції, що зберігається при гіпокапнії.

Під час відновлення різниця досліджуваних статистичних показників ВСР між групами з різним вихідним рівнем $PetCO_2$ нівелювалась.

Такі закономірності підтверджуються та пояснюються роботами інших авторів. За літературними даними у гіпокапнічних осіб спостерігається певна ступінь напруження регуляторних систем, тому для адаптації до умов оточуючого середовища організму потрібні додаткові функціональні резерви. Показник активності регуляторних систем та низький рівень rMSSD свідчить про донозологічний стан таких людей, що підтверджується наявністю хронічних захворювань у 93,2% [13].

Відмічено, що реактивність більшості статистичних показників при пробі та відновленні у чоловіків з різним вихідним рівнем $PetCO_2$ характеризувалась незначними відмінностями. Вірогідно знижувалося лише rMSSD при гіпокапнії у представників II групи (-38,46±14,11 мс) порівняно з I-ю (-16,84±4,86 мс).

Проведений спектральний аналіз серцевого ритму у фоні, під час регламентованого дихання та відновного періоду свідчить про те, що всі значення мали односпрямований характер. Між досліджуваними групами достовірних відмінностей не спостерігали. Лише за показником tLF вже у фоні відмічено вірогідну різницю між I (0,075 [0,049; 0,087] Гц) та III (0,103 [0,0875; 0,1255] Гц) групами, а також на 40-й хв відновлення між особами I-ї (0,077 [0,067; 0,101] Гц) та II-ї (0,0785 [0,06325; 0,09475] Гц).

При аналізі реактивності хвильової структури ритму серця виявлено, що найбільша зміна показників під час гіпокапнії спостерігається у представників III групи, хоча достовірні відмінності відзначені тільки за низькочастотним компонентом спектру (-617 [-1537; -335] $мс^2$). Можна побачити, що реактивність частини аналізованих показників на гіпервентиляцію між групами була досить односпрямованою (LF, HF, tLF, HFnorm), інших (VLF) – суттєво варіювала. Під час відновлення спостерігається більша варіативність реакцій (HF, tLF, HF_{norm}). Достовірні відмінності реактивності за показниками LF та HF відмічено у чоловіків III групи (234 [-700; 808] $мс^2$ і -156 [-700; 3647] $мс^2$ відповідно) порівняно з I (363 [10; 1184] $мс^2$ та -570 [-1821; -317] $мс^2$), а зміни HF_{norm} були вірогідно вищими у осіб з середнім вихідним рівнем $PetCO_2$ (-3,88 [-9,51; 4,06] %) порівняно з досліджуваними із низьким його рівнем (-0,47 [-7,81; 11,40] %).

За літературними даними показники активності автономного контуру регуляції серцевого ритму у гіпокапнічних людей нижче, а центрального – вище норми. Відповідно, у досліджуваних з гіпокапнічним типом вентиляції центральний контур вносить більший вклад в регуляцію серцевого ритму, ніж при нормокапнічному типі, активність автономного контуру пригнічується, регуляторні системи організму знаходяться в більшому напруженні, що підтверджується нашими даними [14, 15]. За результати дослідження Двоєносова В.Г. зі співавторами 2-хвилинна гіпервентиляція призводить до підвищення активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи, зниження ефективності легеневої вентиляції, газообміну і напруження механізмів регуляції ритму серця. Цікаво, що студентки з низьким індексом дихання більш стійкі до гіпокапнії, ніж з високим [4].

Зміни статистичних та спектральних показників ВСР при регламентованому диханні з частотою 30 циклів за хвилину у здорових молодих чоловіків з різним вихідним рівнем вегетативного тонусу.

Оскільки з'ясовано, що існують значущі різниці між параметрами варіабельності ритму серця у осіб з різним вихідним рівнем $PetCO_2$, виникає

питання, чи спостерігаються такі зміни у групах з різним рівнем вегетативного тонусу. Так як за 5-хвилинними записами кардіоінтервалограми в спокої та при експериментальних впливах оцінювали показник нормалізованої потужності спектру в діапазоні 0,15 – 0,4 Гц (HF_{norm}), який відображає рівень вагосимпатичного балансу [16]. За розподілом цього показника у спокої методом сигнальних відхилень виділили три групи осіб: симпатотоніки (I, n=22) до 40 у.о., нормотоніки (II, n=30) від 40 до 60 у.о. та парасимпатотоніки (III, n=25) від 60 у.о.

Вже у стані спокою між особами цих груп знайдені вірогідні відмінності параметрів SDNN та rMSSD. З **табл. 3** видно, що більші значення досліджуваних показників спостерігаються в парасимпатотоніків. При пробі чоловіки III групи мають вищі показники SDNN та, відповідно, менше напруження регуляторних систем, ніж особи I та II груп. Схожі розбіжності відмічені за rMSSD, що збільшується зі зростанням рівня вегетативного тонусу у групах. Подібні відмінності даних показників відмічені і під час періоду відновлення. Це свідчить про більшу потужність енергетичного спектру парасимпатичної ланки вегетативної нервової регуляції у парасимпатотоніків, як у спокої, так і при гіпокапнії та протягом 40-ка хв після неї.

Відмічено, що реактивність статистичних показників ВСР при пробі та відновленні також характеризувалась індивідуальними особливостями. Так, у осіб I групи їх змін від фону не спостерігалось. Однак чоловіки II та III групи характеризувались зниженням rMSSD при гіпокапнії (на 18,59±5,88 та 50,64±17,54 мс (p<0,05), відповідно). З **рис. 5** видно, що найбільша реактивність за цим показником при гіпокапнії властива саме парасимпатотонікам.

Відмічено значущі різниці між параметрами хвильової структури ВСР у осіб з різним вихідним рівнем вегетативного тонусу. Так, у стані спокою HF був вищим у нормотоніків (997 [618; 1984] мс^2) порівняно із симпатотоніками (621 [276; 1059] мс^2),

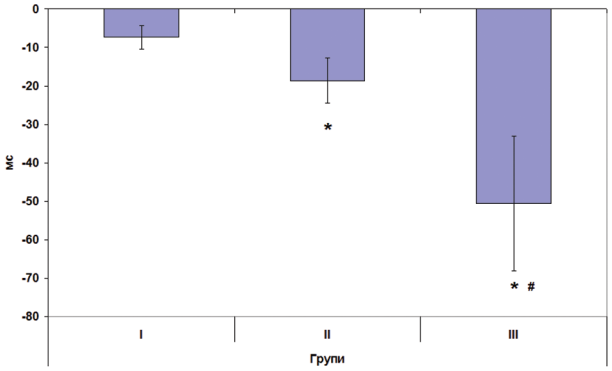

Рис. 5. Реактивність rMSSD при регламентованому диханні з частотою 30 циклів за хвилину у групах з різним вихідним рівнем вегетативного тонусу

Примітки: * - p<0,05 у порівнянні з I групою; # - p<0,05 у порівнянні з II групою.

в той час як ваготоніки мали найвищий рівень високочастотного діапазону (3493 [1665; 7419] мс^2), що є логічним та свідчить про переваження парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи у цих осіб. Також чоловіки III групи характеризувались найвищими достовірними відмінностями показників tLF (0,112 [0,078; 0,136] мс^2), HF_{norm} (71,26 [62,84; 78,51] %) та TPower (7891 [3558; 12762] мс^2) порівняно з іншими групами. При гіпокапнії чіткі відмінності між II та III групами нівелюються. Так, під час регламентованого дихання у осіб II групи спостерігали вірогідну різницю показників HF_{norm} (30,64 [20,13; 39,45] %), а чоловіки III – мали достовірно вищі значення як HF_{norm} (30,86 [21,48; 53] %), так і HF (207 [108; 672] мс^2) порівняно з I групою. Через 35-40 хвилин після проби спостерігається тенденція до відновлення відмінностей між нормотоніками та ваготоніками. При цьому досліджувані III групи мали найвищі значення параметрів LF (2308 [1040; 3820] мс^2), HF (5078 [1269; 10161] мс^2), tLF (0,092 [0,068; 0,104] Гц), HF_{norm} (69,86 [45,17; 72,78] %) і TPower (12242 [4947; 17675] мс^2) проти інших груп. Також відмічено більші значення HF (1140 [534; 3899] мс^2) та HF_{norm} (45,47 [36,16; 63,29] %) у II групі порівняно з I (623 [326; 1627] мс^2 й 34,01 [25,09; 43,52] % відповідно). Загалом, можна зробити висновок, що знижена концентрація CO_2 в організмі внаслідок 10-хвилинної гіпервентиляції призводить до зменшення відмінностей хвильової структури ритму серця між групами з різним вихідним рівнем вегетативного тонусу.

Під час гіпервентиляції спостерігали значну реактивність хвильової структури ритму серця. Так, у чоловіків III

Таблиця 3 – Статистичні показники ВСР у спокої, під час регламентованого дихання з частотою 30 циклів за хвилину та в період відновлення у здорових молодих чоловіків з різним вихідним рівнем вегетативного тонусу (n=78)

Умови	Показники	Групи		
		I	II	III
Спокій	SDNN, мс	63,12±6,66	71,29±6,67*	95,72±9,09*#
	rMSSD, мс	41,00±5,88	64,34±8,10*	120,28±16,43*#
Проба	SDNN, мс	47,27±4,38	55,24±4,68	70,41±10,08*#
	rMSSD, мс	33,63±4,71	45,75±5,78*	69,64±15,88*#
Відновлення	SDNN, мс	74,49±8,42	88,31±9,01	112,64±10,06*#
	rMSSD, мс	53,74±8,77	83,81±11,61*	136,08±18,51*#

Примітки: * - p<0,05 у порівнянні з I групою; # - p<0,05 у порівнянні II з III.

групи, порівняно з іншими, визначено зниження HF на 2609 мс^2, tLF на 0,029 Гц та HF_{norm} на 35,16 %. Разом з тим в осіб II групи відзначено зменшення лише HF на 674 мс^2 та HF_{norm} на 20,13% порівняно з I групою. Тобто ваготоніки характеризуються найбільшою варіативністю реакцій під час гіпокапнії. Наприкінці відновного періоду тільки досліджувані III групи за показниками LF (741 мс^2) та HF_{norm} (-4,33%) мали достовірні відмінності реактивності порівняно з іншими групами.

Висновки

1. Візуальний аналіз записів ритмограм свідчить про наявність індивідуальних особливостей хвильової структури серцевого ритму у молодих чоловіків як у спокої, так і при гіпокапнії дихання та відновленні після неї.
2. При гіпервентиляції тривалість R-R інтервалів, рівень SDNN, rMSSD та показники потужності їх спектру вірогідно знижуються. Наприкінці відновлення спостерігаються достовірно вищі їх значення у порівнянні з фоном. Однак частота максимуму спектру у діапазоні низьких частот не відновлюється до 40 хвилини після гіпервентиляції.
3. У осіб з різним вихідним рівнем $PetCO_2$ як у стані спокою, так і при гіпокапнії відмічено вищі значення варіативності серцевого ритму у осіб з високим та середнім його рівнем у порівнянні із чоловіками з низьким його рівнем. Для хвильової структури серцевого ритму такі різниці наявні тільки за частотою максимуму спектру у діапазоні низьких частот.
4. Існують відмінності у змінах варіативності серцевого ритму та її хвильової структури при гіпокапнії дихання, у період відновлення після неї в залежності від вихідного рівня вегетативного тонусу.

Перспективи подальших досліджень. Представлені результати дослідження являються початковою ланкою вивчення впливу різної концентрації CO_2 на функціональний стан серцево-судинної системи. В подальшому актуальним є вивчення індивідуальних особливостей впливу гіпокапнії на церебральну гемодинаміку.

References

1. Bisconti AV, Devoto M, Venturelli M, Bryner R, Olfert IM, Chantler PD, et al. Respiratory muscle training positively affects vasomotor responsein young healthy women. *PLoSOne.* 2018; 13(9): e0203347. doi: 10.1371/journal.pone.0203347
2. Li C, Chang Q, Zhang J, Chai W. Effects of slow breathing rate on heart rate variability and arterial baroreflex sensitivity in essential hypertension. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(18): e0639. doi: 10.1097/MD.0000000000010639
3. Hinterberger T, Walter N, Doliwa C, Loew T. The brain's resonance with breathing-decelerated breathing synchronizes heart rate and slow cortical potentials. *J Breath Res*. 2019; 13(4): 046003. doi: 10.1088/1752-7163/ab20b2
4. Dvoenosov VG, Yusupov RA, Torshin VI, Starshinov YuP, Radysh IV. Fiziologicheskie osobennosti reaktsii kardiorespiratornoy sistemy u studentok s razlichnym urovnem legochnoy ventilyatsii v usloviyakh giperventilyatsii [Physiological characteristics of the reaction of the cardiorespiratory system in students with different levels of pulmonary ventilation under hyperventilation]. *Tekhnologii zhivykh sistem*. 2014; 11(5): 47-52. [Russian]
5. Nekrasova MM. Izmeneniya entsefalograficheskikh parametrov i spektralnykh pokazateley variabelnosti serdechnogo ritma pri provedenii funktsionalnykh prob u voditeley so stazhem [Changes in encephalographic parameters and spectral indicators of heart rate variability during functional tests for experienced drivers]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2016; 7(280): 28-30. [Russian]
6. Trubachev VV, Trubacheva VS. Variabelnost serdechnogo ritma pri navyazannnom dykhanii u sportsmenov [Heart rate variability in forced breathing in athletes]. *Dnevnik kazanskoy meditsinskoy shkoly*. 2019; 1: 82-5. [Russian]
7. Kovalenko SO. Kharakteristika ta teoretichni osnovi metodiv analizu variabelnosti sertsevogo ritmu [Characteristics and Theoretical Foundations of Methods to Analyze Heart Rate Variability]. *Ukrayinskiy zhurnal meditsini, biologiyi ta sportu*. 2017; 2: 223-33. [Ukrainian] https://doi.org/10.26693/jmbs02.02.223
8. Zavgorodnya VA, Kovalenko SO, Kudiy LI. Vpliv giperventilyatsiyi na dinamiku rivnya karbon (IV) oksidu v alveolyarnomu povitri [Influence of hyperventilation on the dynamics of carbon (IV) oxide level in alveolar air]. *Visnik Cherkaskogo universitetu. Seriya: Biologichni nauki*. 2018; 2: 34-9. [Ukrainian]
9. Chuyan EN, Mironyuk IS, Biryukova EA. Upravlyaemoe dykhanie s individualno podobrannoy chastotoy izmenyaet vremennuyu organizatsiyu serdechnogo ritma v infradiannom diapazone [Controlled breathing with an individually selected frequency changes the temporal organization of the heart rhythm in the infraradian range]. *Uchenye zapiski Krymskogo federalnogo universiteta imeni VI Vernadskogo. Biologiya. Khimiya.* 2018; 4(1): 148-57. [Russian]
10. Kudiy LI, Ribalko AV, Zaporozhets TV. Khvilova struktura pokaznikiv gemodinamiki pri riznomu vikhidnomu rivni chastoti dikhannya u cholovikiv [Wave structure of hemodynamic indices at different baseline respiratory rate in men]. *Visnik Cherkaskogo universitetu. Seriya: Biologichni nauki*. 2018; 1: 54-61. [Ukrainian]
11. Chuyan EN, Mironyuk IS, Biryukova EA, Zayachnikova TV, Ravaeva MYu. Upravlenie dykhaniem modifitsiruet svyaz variabelnosti serdechnogo ritma volonterov s variatsiyami geliogeomagnitnykh faktorov [Respiratory management modifies the relationship of the heart rate variability of volunteers with variations of heliogeomagnetic factors]. *Fizioterapiya, balneologiya i reabilitatsiya*. 2015; 14(6): 35-41. [Russian]

12. Soloveva AV, Byalovskiy YuYu, Rakita DR. Sostoyanie legochnogo gazoobmena pri metabolicheskom syndrome [The state of pulmonary gas exchange in metabolic syndrome]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2015; 1(53): 104-7. [Russian]
13. Guzii OV. Izmeneniya reaktivnosti pokazateley serdechnogo ritma na upravlyaemoe dykhanie pri trenirovkakh obshchey vynoslivosti [Changes in the reactivity of heart rate indicators to controlled breathing during general endurance training]. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 1: 36-40. [Russian] doi: 10.14739/2310-1210. 2018.1.121882
14. Dimitriev DA, Saperova EV, Dimitriev AD, Indeykina OS. Vliyanie dykhaniya na chastote rezonansa na nelineynye dinamiki variabelnosti serdechnogo ritma [The effect of respiration at the resonance frequency on the nonlinear dynamics of heart rate variability]. *Fiziologiya cheloveka*. 2019; 1(45): 64-72. [Russian]
15. Trubachev VV, Gorbunov AV, Trubacheva VS, Nemtseva MS, Ogorodnikova MS. Analiz respiratorno-serdechnogo vzaimodeystviya u sportsmenov i nesportsmenov pri navyazannoy chastote dykhaniya [Analysis of respiratory-cardiac interaction in athletes and non-athletes with an imposed respiratory rate]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im IM Sechenova*. 2015; 101(2): 238-48. [Russian]
16. Malik M, Hnatkova K, Huikuri HV, Lombardi F, Schmidt G, Zabel M. CrossTalk proposal: heart rate variability is a valid measure of cardiac autonomic responsiveness. *J Physiol*. 2019; 597(10): 2595-8. doi: 10.1113/JP277500

УДК 612.172.2

АНАЛИЗ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ГИПОКАПНИИ ДЫХАНИЯ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН

Завгородняя В. А., Витько С. М., Кудий Л. И., Коваленко С. А.

Резюме. Оценка показателей вариабельности сердечного ритма составляет научную основу в прогнозировании возможностей и контроля функционального состояния человека. Установлено, что различные паттерны дыхания существенно влияют на структуру ритма сердца. Поэтому целью исследования является изучение индивидуальных особенностей вариабельности сердечного ритма при дыхании с частотой 30 циклов в минуту у здоровых молодых мужчин. Было проведено регистрацию записей капнограммы дыхания на капнографе DATEX NORMOCAP (Datex, Finland) и кардиоинтервалограмм с помощью кардиодатчика Polar W.I.N.D. Link приемником Polar Wearlink W.I.N.D у программе Polar Protrainer 5.0 (Polar ElectroOY, Finland) у 78 здоровых молодых мужчин. Анализ записей ритмограмм свидетельствует о наличии индивидуальных особенностей сердечного ритма и его изменений при гипервентиляционной пробе.

При гипервентиляции продолжительность R-R интервалов, уровень SDNN, rMSSD и показатели мощности их спектра снижаются. На 40-й минуте восстановления наблюдаются увеличение их уровня от фона. Однако уровень максимального пика в спектре низких частот сердечного ритма (tLF) после гипервентиляции не восстанавливается.

У лиц с разным исходным уровнем $PetCO_2$ как в состоянии покоя, так и при гипокапнии отмечено выше значение SDNN и rMSSD у представителей со средним и высоким его уровнем. Во время восстановления разница исследуемых статистических показателей между группами нивелируется. При анализе волновой структуры сердечного ритма в фоне наблюдается достоверная разница tLF между мужчинами с низким и высоким уровнем $PetCO_2$, а также в конце восстановления между лицами с низким его уровнем и среднем.

Среди мужчин с разным исходным уровнем вегетативного тонуса в состоянии покоя, во время гипервентиляции и в период восстановления наибольшие значения исследуемых показателей наблюдаются в парасимпатотоников. При гипокапнии четкие различия между группами нормотоников и ваготоников нивелируются за исключением следующих показателей: у нормотоников наблюдали достоверную разницу показателей HF_{norm}, а ваготоники – имели более высокие значения как HF_{norm} так и HF по сравнению с симпатотониками.

Итак, изменения статистических показателей сердечного ритма и его спектральных компонентов при гипокапнии дыхания имеют существенные индивидуальные различия. Одним из факторов, обусловливающих их может быть исходный уровень $PetCO_2$ и вегетативного тонуса.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, вегетативный тонус, $PetCO_2$, гипервентиляция, гипокапния.

UDC 612.172.2

Analysis of Heart Rate Variability in Young Men with Hypocapnia Breathing

Zavhorodnia V. A., Vitko S. M., Kudiy L. I, Kovalenko S. O.

Abstract. Assessment of heart rate variability is a scientific basis for predicting physical ability and controlling a person's functional state. Different respiratory structures have been found to affect heart rate variability.

Therefore, *the purpose of the research* was to study the individual features of heart rate variability with breathing at a rate of 30 cycles per minute in healthy young men.

Material and methods. Breathing capnogram was recorded on DATEX NORMOCAP (Datex, Finland) capnography; cardio intervals were recorded by Polar W.I.N.D. Link cardio sensor, Polar Wearlink W.I.N.D receiver in Polar Protrainer 5.0 (Polar ElectroOY, Finland) program in 78 healthy young men. The analysis of the native records of rhythmograms indicates the individual features of heart rate regulation in young men.

Results and discussion. The level of SDNN, rMSSD and the indicators of spectral analysis with hyperventilation of t-R-R intervals reliably decrease. Reliably higher values of statistical and spectral analysis of heart rate variability than initial ones were observed at the end of recovery. However, tLF frequency was not restored after hyperventilation.

Higher values of SDNN and rMSSD were found in the subjects with medium and high levels of $PetCO_2$ both at rest and with hypocapnia. During the recovery, the difference between the studied statistical indicators was leveled between the groups. Reliable difference of tLF was observed with the analysis of the wave structure of heart rate in the background between men with low and high levels of $PetCO_2$ and at the end of recovery between people with low and medium levels of $PetCO_2$.

The highest values of the studied indicators were observed in parasympathotonics among the men with different level of autonomic tonus at rest, with hyperventilation and recovery. Distinct differences between normotonics and vagonotics were leveled with hypocapnia; reliable difference of HF_{norm} indicators was observed in the subjects of normotonics; reliably higher values of both HF_{norm} and HF were observed in vagonotics compared to sympathotonics.

Conclusion. Therefore, changes in the statistical indicators of cardiac rhythm and its spectral components in hypocapnia breathing have significant individual differences. One of the factors that determine them may be the initial level of $PetCO_2$ and autonomic tone.

Keywords: heart rate variability, autonomic tone, $PetCO_2$, hyperventilation, hypocapnia.

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.

Стаття надійшла 10.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.426
УДК 339.137.2.017

Качур І. В. [1]***, Карамзіна Л. А.*** [2]

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИСТРОЮ «ІНТЕЛЕКТУАЛЬНИЙ ШОЛОМ»: ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНИЙ АСПЕКТ

[1]Університет державної фіскальної служби України, Київ, Україна
[2]ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України», Київ, Україна
ikachur3903@gmail.com

Для визначення придатності виробів робототехніки до використання у реабілітаційній медицині необхідно здійснювати оцінку відчуттів користувача. Одержувати інформацію можливо шляхом анкетування респондентів при проведенні психофізіологічних вимірювань у пілотних дослідженнях. Це надасть інформацію про якість застосованого приладу як сукупність властивостей і характеристик, котрі дають можливість задовольняти обумовлені чи передбачувані потреби споживача.

Існуючі засоби психофізіологічної корекції базуються на проведенні масажних процедур людиною або використанні робототехніки у стаціонарних умовах. Стаціонарність подібних технологій передбачає наявність спеціального устаткування та медичного персоналу для керування устаткуванням. Такий підхід обмежує проведення процедур релаксації в інших умовах, у яких необхідне використання мобільного пристрою з опціями самостійного управління та корекції процедури.

У пристрої для психофізіологічної корекції ШОЛОМ реалізовано комплексний синхронізований вплив на основні сенсорні системи людини – тактильну (імітація масажних рухів розслабляючого масажу), зорову (подання відеообразів відповідного змісту), слухову (подання аудіофайлів з релаксаційним контентом) з метою ослаблення стресового стану людини та посилення адаптивних можливостей організму. Даний підхід забезпечує автономне використання пристрою без втручання персоналу.

У мобільному приладі ШОЛОМ моделюються різні варіанти впливу на сенсорні системи людини для забезпечення ефективної психофізіологічної реабілітації та підвищення адаптивних можливостей людини. Основним коригуючим фактором у психофізіологічному аспекті, який впливає на якісні показники ШОЛОМУ була оцінка задоволеності від процедури при застосуванні пристрою.

Використання психофізіологічних показників є суб'єктивним відображенням якостей приладу.

Ключові слова: анкетування, психофізіологічні показники, ШОЛОМ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є результатом пілотного дослідження психофізіологічних реакцій людини як відповідей з боку сенсорних систем при дії пристрою ШОЛОМ з метою оцінки якості виробу.

Вступ. На даний час застосування інформаційних технологій в медицині та біології все більше розповсюджується. Одним з трендів сучасних інноваційних напрямів є створення інтелектуальних систем для діагностики захворювань та систем реабілітації людини. Так, одним із різновидів реабілітації є масаж поверхні голови засобами робототехніки для зниження психоемоційної напруги [1, 2]. Найбільш близьким технічним рішенням за поставленими завданнями і технічною суттю є відомий "Масажер для голови YAMAGUCHI-Galaxy" CN № 201248833 Y, опубл. 03.06.2009, що включає в себе шолом з вбудованими масажними валиками, повітряними подушками, вібраційними елементами для впливу на біологічно активні точки голови та шиї людини з метою розслаблення м'язів та поліпшення кровообігу, збудження нервово-рецепторної системи шкіри. Пристрій також містить вбудований Li-Ion акумулятор, пульт управління та вбудований MP3-плеєр з можливістю прослуховування музики при проведенні сеансу масажу.

Основними недоліками вказаного прототипу є: висока вартість пристрою, значна вага, відсутність вентиляції робочих поверхонь масажера, висока складність конструкції пристрою, низька надійність (завдяки пневмоконструкції з гумових деталей яка з часом втрачає свої властивості), значне енергоспоживання та компактність конструкції, вплив на невелику площу біологічно активних зон поверхні голови, відсутність впливу на зорову систему людини, відсутність зворотного зв'язку, відсутність універсальності при використанні його для різного розміру голови [3]. Позитивного ефекту розслаблення вдається досягти за рахунок поліпшення кровотоку у поверхневих тканинах голови.

Українськими вченими здійснено створення сучасного пристрою – програмно-апаратного

комплексу «Пристрій для психофізіологічної корекції» (далі – ШОЛОМ). Пристрій для корекції психофізіологічного стану організму людини, що перебуває під впливом надекстремальних стресових факторів, містить: оболонки (зовнішню та внутрішню), джерела тактильного впливу, автономний мікропроцесорний блок з мікроконтролерами (для керування джерелами впливу та аудіофайлами), вбудовані джерела звуку (стерео навушники), світлодіоди зворотного зв'язку, окуляри віртуальної реальності.

У пристрої реалізовано комплексний синхронізований вплив на основні сенсорні системи людини – тактильну (імітація масажних рухів розслабляючого масажу), зорову (подання відеообразів відповідного змісту), слухову (подання аудіофайлів з релаксаційним контентом) з метою корекції стресового стану людини та посилення адаптивних можливостей організму; моделюються різні варіанти впливів на сенсорні системи людини. Процес впливу є автоматизованим та відбувається без втручання людини/лікаря. Основний результат, на досягнення якого спрямована дія пристрою – забезпечення ефективної психофізіологічної реабілітації та підвищення адаптивних можливостей людини, що перебуває у зоні стресу [4].

Сучасні економічні умови розробки, виробництва і реалізації продукції вимагають її конкурентоспроможності, підвищення якої можливе за умови здійснення оцінки якості виробу з боку споживачів (ними можуть бути й експерти). Відомо, що науковий доробок є ключовим фактором конкурентоздатності наукомісткого виробу. Хоча новизна на деяких етапах може перевищувати значимість якості. На думку всесвітньо відомого ученого Kaoru Ishikawa важливість "ненастирливого залучення" споживача до всіх етапів розробки та виробництва продукції є головною рушійною силою системи забезпечення якості [5, 6]. Числові значення показників якості знаходять за допомогою об'єктивних та суб'єктивних методів. Соціологічний метод є суб'єктивним, котрий базується на збиранні і вивченні різних думок щодо продукції, тому визначивши думку зацікавлених сторін можна оцінити, наскільки їх задовольняє якість конкретного виробу, а також які з показників якості доцільно поліпшити першочергово. У свою чергу це потребує застосування не тільки соціологічного методу оцінки, але і психофізіологічного саме для урахування вимог зацікавлених сторін [7].

Для визначення споживчих якостей пристрою ШОЛОМ було анонімно проанкетовано населення обох статей, різного віку і професійного статусу. Відповідно до міжнародного стандарту ISO 9000 якість – це сукупність властивостей і характеристик виробу, які дають можливість задовольняти обумовлені чи передбачувані потреби споживачів [8]. Споживчі властивості пристрою відображають функціональні показники якості (технічний ефект, надійність, ергономічність, естетичність). На сьогодні вплив якості виходить за межі задоволеності замовника, що може також безпосередньо впливати на репутацію розробника. Середовище, у якому розробник працює сьогодні, характеризується швидкими змінами, глобалізацією ринків і перетворенням знання на головний ресурс. Задоволення потреб і очікувань замовників та інших стейкхолдерів повинно діяти на користь замовника для керування взаємовідносинами між усіма задіяними учасниками процесу. Оцінку результатів проводили за даними інформації з письмових відповідей респондентів на систему стандартизованих запитань попередньо підготовленої анкети.

Після проведення опитування анкети були опрацьовані. Шляхом узагальнення заповнених анкет була одержана об'єктивна інформація про ставлення певних груп населення до функцій пристрою ШОЛОМ для подальшого використання при розробці програм впливу на розвиток ринку, формування попиту певних груп населення щодо удосконалення споживчих якостей виробу.

Метою дослідження було вивчення психофізіологічних показників сенсорних систем людини при тестуванні пристрою ШОЛОМ для екстраполяції на якість виробу.

Об’єкт дослідження: дослідний зразок пристрою ШОЛОМ.

Методика дослідження. З урахуванням мети дослідження була створена анкета, за допомогою якої провели анкетування осіб, що оцінювали споживчі якості пристрою ШОЛОМ. За відкритістю респондентів анкетування було анонімним. За кількістю респондентів опитування носило індивідуальний характер, оскільки відбувалося по черзі (пристрій був у єдиному примірнику). Інструментом одержання даних була анкета власної розробки. Спосіб спілкування дослідника з респондентами носив особистий характер, тобто передбачав безпосередній контакт дослідника з опитуваною особою. Такий спосіб має дві значні переваги: по-перше, гарантує повернення анкети і, по-друге, дозволяє контролювати коректність її заповнення. Оскільки опитуванням було охоплено всю сукупність досліджуваних осіб, то воно вважається суцільним.

Опитування здійснювали у двох місцях: вищому навчальному закладі і на спеціалізованій виставці.

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 від 24.11.1986 р. № 609, наказів МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690, від 14.12.2009 р. № 944, від 03.08.2012 р. № 616. Від кожного досліджуваного отримана інформована згода на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження було виконано у три етапи: 1) збір первинної інформації, 2) систематизація та обробка інформації, 3) аналіз обробленої інформації.

Роздано було анкет 97, повернулося заповнених анкет 95 (49 від респондентів закладу вищої освіти і 46 від респондентів на виставковому заході). Тривалість опитування становила 5 днів.

За віко-статевою характеристикою респонденти були розподілені, як вказано у **табл. 1**. Вікова градація опитаних була здійснена за декадним принципом.

Таблиця 1 - Віко-статева характеристика респондентів (абс. / %)

Вік, роки	Чоловіки (n=68)	Жінки (n=28)	Всього
0 – 10	1 / 1,05	0	1 / 1,05
11 – 20	42 / 44,21	12 / 12,63	54 /56,84
21 – 30	13 / 13,68	5 / 5,26	18 / 18,95
31 – 40	9 / 9,47	4 / 4,21	13 / 13,68
41 – 50	1 / 1,05	4 / 4,21	5 / 5,26
51 – 60	1 / 1,05	1 / 1,05	2 / 2,11
61 – 70	0	1 / 1,05	1 / 1,05
71 – 80	1 / 1,05	0	1 / 1,05
Всього	68 (71,57%)	27 (28,43%)	95 (100%)

Як видно із **табл. 1**, переважну більшість респондентів (68 осіб / 71,57%) у виборці становили чоловіки, тоді, як на долю 27 жінок припало 28,43%. Більше половини респондентів (54 особи або 56,84%) становила студентська молодь віком 17-19 повних років, серед яких було 42 чоловіки (44,21 %) і 12 (12,63 %) жінок.

У віковому аспекті найбільша група опитаних припадала на сегмент населення економічної і трудової активності (від 17 до 40 років, 85 осіб або 92,39%) від усіх проанкетованих. До найменших за чисельністю груп увійшли наймолодший респондент – школяр (1 чол. / 1,05%), та особи старшої вікової категорії (61-80 років – 2 чол./ 2,11 %). Особи від 18 до 70 років (66 чол. або 69,48 %) належать до економічно активного за рекомендаціями МОП [9]. Розподіл респондентів за професійним статусом поданий у **табл. 2**.

Як свідчить **табл. 2** респонденти визначені за такими професійними ознаками як викладач, лікар, науковець, фахівець, військовий, студент, школяр. Ця когорта осіб налічувала 68 чол. або 71,57 %. Інші 27 респондентів (або 28,43 %) вказали себе як «відвідувач» і «зацікавлена особа». Найбільша кількість припала на студентів (54 чол. / 56,84%) та відвідувачів (25 чол. та 26,32 %), що загалом дорівнювало 79 чол. (83,14 %) проанкетованих.

Таблиця 2 – Характеристика респондентів за професійним статусом (абс. / %)

Професія	Чоловіки (n=68)	Жінки (n=28)	Всього
Викладач	3 / 3,16	1 / 1,05	4 / 4,21
*Відвідувач	16 / 16,84	9 / 9,47	25 / 26,32
*Зацікавлена особа	2 / 2,11	0	2 / 2,11
Лікар	0	1 / 1,05	1 / 1,05
Науковець	0	2 / 2,11	2 / 2,11
Військовий	4 / 4,21	0	4 / 4,21
Студент	42 / 44,21	12 / 12,63	54 / 56,84
Фахівець	0	2 / 2,11	2 / 2,11
Школяр	1 / 1,05	0	1 / 1,05
Всього	68 / 71,57	27 / 28,43	95 / 100

Примітка: * - непрофесійний статус.

Характеристика опитаних за професійним статусом і віко-статевою градацією наведена у **табл. 3**.

Таблиця 3 - Характеристика респондентів за професійним статусом і віко-статевою градацією (вік/абс.к-сть)

Професія	Чоловіки (n=68)	Жінки (n=28)	Всього
Викладач	31-40 / 3	41-50 / 1	4
*Відвідувач	21-30 / 9 31-40 / 4 41-50 / 1 51-60 / 1 71-80 / 1	21-30 / 4 31-40 / 2 41-50 / 2 51-60 / 1 0	25
*Зацікавлена особа	31-40 / 2	0	2
Лікар	0	21-30 / 1	1
Науковець	0 0	41-50 / 1 61-70 / 1	2
Військовий	21-30 / 4	0	4
Студент	10-20 / 42	10-20 / 12	54
Фахівець	0	41-50 / 2	2
Школяр	0-10 / 1	0	1
Всього	68	27	95

Примітка: * - непрофесійний статус.

Розподіл пропозицій, що надали респонденти при анкетуванні, поданий у **табл. 4**.

З наданих 60 пропозицій (63,16 % від усіх проанкетованих) більш активними в оцінці відчуттів у

Таблиця 4 - Розподіл пропозицій від різних верств респондентів (абс. / %)

Професійний статус	Чоловіки (n=42)	Жінки (n=18)	Всього
Викладач	4 / 6,66	0 / 0	4 / 6,66
Відвідувач	13 / 13,68	8 / 13,33	21 / 35
Зацікавлена особа	2 / 3,33	0 / 0	2 / 3,33
Лікар	0 / 0	1 / 1,66	1 / 1,66
Науковець	0 / 0	2 / 3,33	2 / 3,33
Військовий	3 / 3,33	0 / 0	3 / 5,00
Студент	19 / 31,66	7 / 11,66	26 / 43,33
Фахівець	0 / 0	1 / 1,66	1 / 1,66
Школяр	1 / 1,66 +	0 / 0	1 / 1,66
Всього	42 / 70,00	18 / 30,00	60 / 100

Таблиця 5 - Оцінка емоції задоволення (+) / незадоволення (-) від процедури у ШОЛОМІ (абс.)

Професійний статус	Чоловіки (n=68)	Жінки (n=27)	Всього
Викладач	1+/2-	1+	2+/2-
Відвідувач	16+/1-	8+/1-	24+/2-
Зацікавлена особа	1+	0	1+
Лікар	0	1+	1+
Науковець	0	2+	2+
Військовий	3+	0	3+
Студент	25+/17-	7+/5-	32+/22-
Фахівець	1+	1+/1-	2+/1-
Школяр	1+	0	1+/0
Всього	48+/20-	20+/7-	68+/27-

досліджуваному виробі можна вважати студентів, яким належить 26 пропозицій (43,33 %) та відвідувачів (21 пропозиція / 35,00 %), що загалом становило 78,33 % від усієї кількості пропозицій. Серед 2-х проанкетованих науковців пропозиції надали 2 особи (3,33 %), також, як і серед зацікавлених осіб – теж 2 особи (3,33 %). По одній пропозиції надали школяр (1,66 %), лікар (1,66 %) і фахівець (1,66 %). Три пропозиції (або 5 %) надійшли від військових і 4 пропозиції (6,66 %) – від викладачів. За гендерною ознакою розподіл проанкетованих такий: 42 чоловіки (70,00 %) і 18 жінок (30,00 %). Деякі пропозиції повторювались за змістом.

Однією з інформативних ознак необхідності удосконалення виробу ШОЛОМ було оцінювання такої емоції, як задоволення чи незадоволення від процедури у ШОЛОМІ. Оцінювали емоцію за 2 градаціями: «цілком задоволений» і «не цілком задоволений». Усі 95 опитаних надали свої оцінки, які розподілилися так, як подано у **табл. 5**.

Оцінку емоції як задоволення від процедури у ШОЛОМІ за обраною характеристикою «цілком задоволений» висловили 68 осіб (71,58 %), тоді, як інші 27 опитаних або 28,42 % надали незадовільну оцінку своїм емоціям від процедури у ШОЛОМІ.

Відчуття від впливу як «некомфортне» визначили: 15 осіб із 95 (15,79% або кожний шостий) опитаних. Високе значення показника некомфортності свідчить про наявність проблеми у сприйнятті подразнень в біотехнічній системі «людина-прилад».

Основними побажаннями по зміні інших сенсорних відчуттів були пропозиції щодо покращення якості та різноманіття аудіо- та відео- впливів. Пропозиції стосувалися розширення можливостей здійснення керування пристроєм, що, безумовно, поліпшить інноваційність дослідного зразка.

Окрему групу при анкетуванні було створено з 14 студентів (14,74% або кожний шостий від усіх залучених до процесу анкетування), які отримали попередження про специфіку впливу з метою концентрації їх уваги саме на відчуттях від цієї процедури і дати їм оцінку при заповненні анкети. Саме цей фактор можна вважати визначальним при удосконаленні пристрою.

Вік студентів цієї групи становив 17 та 18 повних років. Чоловіків було 11, жінок – 3. Цілковите задоволення від тактильного подразнення отримали 8 осіб (або 57,14%), серед яких 6 чоловіків і 2 жінки, незадоволеними від такого впливу були 6 (42,86%) осіб (5 чоловіків і 1 жінка), що свідчить про сумірність результатів.

Цікаво проаналізувати тип оцінки «без відповіді». Всього таких позначок в анкетах було 108, зокрема, ця позначка була присутня переважно: по опції «сподобалося інше» у 44 осіб, по опції «роздратування від іншого» у 31 особи.

Можна відзначити, що найбільша кількість позначок пов'язана із поняттям «інше» у поєднанні: «сподобалося інше» і «роздратування від іншого», яких було 75 із усіх 108. Інші позначки були розподілені від найменшої кількості 3 до найбільшої 9. На наш погляд, скоріше всього, при складанні анкет таких невизначеностей типу «інше» слід уникати, оскільки можна вважати, що сюди відволікається певна частина значущої інформації, котру можна було б оцінити й використати у подальших розробках.

Висновки. За даними проведеного пілотного дослідження з оцінки пристрою ШОЛОМ можна констатувати:

1. Пристрій ШОЛОМ є придатним до тестування на людях.
2. Відповіді всіх респондентів з урахуванням рівня освіти і розуміння завдання, слід розцінювати як коректні.
3. Пропозиції щодо змін режимів і видів впливу на відчуття надали 63 % усіх проанкетованих осіб.

4. Основним коригуючим фактором у психофізіологічному аспекті, який впливає на необхідність удосконалення ШОЛОМУ була оцінка задоволеності від процедури у пристрої, яку надали опитані, а саме: позитивного емоційного відгуку «цілком задоволений» отримано майже від 72 % осіб, тоді як емоційне незадоволення – «не цілком задоволений» висловили 28 % опитаних.
5. Оцінку відчуття від тактильного впливу як «некомфортно» надали майже 16 % респондентів (шоста частина опитаних), чим не можна знехтувати, а, навпаки, акцентувати увагу у подальших подібних заходах.
6. Здійснювати спрямування удосконалення ШОЛОМУ необхідно з урахуванням інтересів та вимог стейкхолдерів, з використанням психофізіологічних показників як суб'єктивного відображення якості.

Перспективи подальших досліджень полягають у подальшому вивченні психофізіологічних реакцій як суб'єктивного відображення якості пристрою ШОЛОМ для використання в антистресових програмах.

Конфлікт інтересів відсутній.

References

1. Parashyn VB, Golovyn VF, Snegyrev AN. Robot dlya kapyllyarnogo massazha poverkhnosty golovy [Robot for capillary massage of the head surface]. *Medytsynskaya tekhnyka*. 2013; 1(277): 10-11. [Russian]
2. Ando T, Takeda M, Maruyama T, Susuki Y, Hirose T, Fujioka S, et al. Biosignal-based Relaxation Evaluation of Head-Care Robot. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2013; 2013: 6732-5. PMID 24111288. doi: 10.1109/EMBC.2013.6611101
3. Massazher dlya golovy Yamaguchi Galaxy [Massager for head Yamaguchi Galaxy] [Internet] [Russian]. Available from: http://classic-eb.archive.org/web/20130512221116/http://www.getsport.ru/product/Massazher-dlja-golovy-YAMAGUCHI-Galaxy/20789
4. Martsenyuk VP, Kachur IV, Sverstyuk AS, Bondarchuk VI, Zavidnyuk YV, Koval VB, et al. Monitoryng stanu zdorov'ya za funktsionalnymy pokaznykamy za dopomogoyu sensoriv u reabilitatsiyniy medytsyni: systematychnyy oglyad [Functional health monitoring using sensors in rehabilitation medicine: a systematic review]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2019; 2: 5-12. [Ukrainian]. Doi: 10.11603/2415-8798.2019.2.9971
5. Ishikawa K. *Introduction to Quality Control*. Front Cover. Business & Economics. Japan-USA: Taylor & Francis; 1990. 435 p.
6. Goncharova LN, Bolotova YS. Vystavka kak sposob prodvyzhenyya produktsyy na rynok [Exhibition as a way to market products]. *Vestn Belgorod unyver kooperatsyy, ekonomyky i prava*. 2014; 4: 121-5. [Russian]
7. Sumets OM, Ignatova YeM. *Tovarna innovatsiyna polityka [Commodity Innovation Policy].* Navch posibnyk. K: Khay-Tek Pres; 2010. 368 s. [Ukrainian]
8. ISO 9000:2015 Quality management systems – Fundamentals and vocabulary. Available from: https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v1:en
9. *Nakaz № 12 19.01.2011* Derzhavnogo komitetu statystyky Ukrayiny. «Pro zatverdzhennya Metodologichnykh polozhen shchodo klasyfikatsiyi ta analizu ekonomichnoyi aktyvnosti naselennya» [On approval of Methodological provisions for classification and analysis of economic activity of the population]. [Ukrainian]

УДК 339.137.2.017

ИССЛЕДОВАНИЯ УСТРОЙСТВА «ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫЙ ШЛЕМ»: ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

Качур И. В., Карамзина Л. А.

Резюме. Для определения пригодности изделий робототехники к использованию в реабилитационной медицине необходимо осуществлять оценку ощущений пользователя. Получать информацию можно путем анкетирования респондентов при проведении психофизиологических измерений в пилотных исследованиях. Это предоставит информацию о качестве используемого прибора как совокупности свойств и характеристик, которые дают возможность удовлетворять обусловленные или предполагаемые потребности потребителя.

Существующие способы психофизиологической коррекции базируются на проведении массажных процедур человеком или использовании робототехники в стационарных условиях. Стационарность подобных технологий предполагает наличие специального оборудования и медицинского персонала для управления оборудованием. Такой подход ограничивает проведение процедур релаксации в других условиях, когда необходимо использование мобильного устройства с опциями самостоятельного управления и коррекции процедур.

В устройстве для психофизиологической коррекции ШЛЕМ реализовано комплексное синхронизированное влияние на основные сенсорные системы человека – тактильную (имитация массажных

движений расслабляющего массажа), зрительную (представление видео образов соответствующего содержания), слуховую (представление аудиофайлов с релаксационным контентом) с целью ослабления стрессового состояния человека и усиления адаптивных возможностей организма. Данная модель обеспечивает автономное использование устройства без вмешательства персонала.

В мобильном устройстве ШЛЕМ моделируются различные варианты воздействий на сенсорные системы человека для обеспечения эффективной психофизиологической реабилитации и повышения адаптивных возможностей человека. Основным корректирующим фактором в психофизиологическом аспекте, который влияет на качественные показатели ШЛЕМА была оценка удовлетворенности от процедуры, предоставляемой устройством.

Использование психофизиологических показателей является субъективным отражением качеств прибора.

Ключевые слова: анкетирование, психофизиологические показатели, ШЛЕМ.

UDC 339.137.2.017

Research of the Intellectual Helmet Device: a Psychophysiological Aspect

Kachur I. V., Karamzina L. A.

Abstract. To determine the suitability of robotics products for rehabilitation medicine it is necessary to assess the user's feelings. Information can be obtained by questioning respondents during psychophysiological measurements during pilot studies. This act will provide information about the quality of the device used as a combination of properties and characteristics with possible to satisfy the conditioned or anticipated needs of the consumer.

Such methods for psychophysiological correction are based on doing massage procedures by a person or robotics in hospital conditions.

The stationary nature of such technologies implies the availability of special equipment and medical personnel for equipment management. This approach is limiting the relaxation procedures in other conditions when it is necessary to use a mobile device with options for independent control and correction of procedures.

The device HELMET for the psychophysiological correction has a complex synchronized effect which is implemented on the main sensory systems of a person: tactile (imitation of massage movements during massage), visual (presentation of video images of appropriate content), auditory (presentation of audio files with relaxation content) in order to alleviate a person’s stress state and enhancing the adaptive capabilities of the body. This model provides autonomous use of the device without personnel intervention.

Various types of effects to human sensory systems in the mobile device HELMET for effective psychophysiological rehabilitation and increase the adaptive body capabilities were modeled. The main corrective factor is the psychophysiological aspect, which affects the quality indicators of the HELMET, the rating of satisfaction from the procedure provided by the device was evaluated.

One of the informative signs of the need to improve the HELMET was to estimate such emotions as satisfaction or dissatisfaction during the procedure in the HELMET.

Estimation of satisfaction during the procedure in the HELMET according to the selected characteristic “quite satisfied” was expressed by 68 people (71.58%), while the remaining 27 respondents or 28.42% gave unsatisfactory assessment of their emotions from the procedure in the HELMET.

The answer "uncomfortable" feeling was expressed by 15 out of 95 respondents (15.79% or one in six). The high value of the lack of comfortability indicates stimuli perception problems in the biotechnical system «man-device».

The use of psychophysiological indicators is a subjective reflection of the consumer assessment of the device.

Keywords: questionnaire, psychophysiological indicators, HELMET.

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.

Стаття надійшла 10.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.432
УДК 611.018+611.665;615.256.54

Селюкова Н. Ю.[1,2], Лар'яновська Ю. Б.[2], Кустова С. П.[1], Бойко М. О.[1], Стороженко Г. В.[2], Левашова В. М.[3]

ДОСЛІДЖЕННЯ КОРИГУЮЧОГО ВПЛИВУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ГІСТОЛОГІЧНИЙ СТАН МАТКИ ВАГІТНИХ САМИЦЬ ЩУРІВ МОЛОДОГО ТА ЗРІЛОГО ВІКУ НА ТЛІ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

[1]ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, Україна

[2]Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

[3]Харківський національний медичний університет, Україна

seliukova_nat@ukr.net

Фетоплацентарна недостатність − патологія вагітності у жінок репродуктивного віку, яка коливається від 30 % до майже 70 %. До групи високого ризику відносять жінок, які вперше народжують свою дитину у віці 35 років і старші. Значна частота фетоплацентарної недостатності серед патології вагітних диктує необхідність розробки і застосування на практиці ефективних і безпечних препаратів лікування. Тому пошук «ідеального» препарату, що мав би сприятливе співвідношення якість/ризик лікарського засобу та відповідав усім вимогам є актуальним.

Мета дослідження – встановити морфологічні особливості матки самок щурів різних вікових груп на тлі фетоплацентарної недостатності та порівняти з коригуючим впливом фармацевтичної композиції.

До дослідження залучали здорових статевозрілих самок щурів популяції Вістар, молодого і зрілого репродуктивного віку. Першою добою вагітності вважали день знаходження сперматозоїдів у ранкових вагінальних мазках. Було сформовано 8 груп по 7 вагітних самок: 1 та 2 – інтактні тварини молодого та зрілого віку; 3 та 4 – самки з експериментальною фетоплацентарною недостатністю відповідного віку; 5 та 6 – молоді та зрілі тварини з експериментальною фетоплацентарною недостатністю + фармацевтична композиція; 7 та 8 групи самки з фетоплацентарною недостатністю + дипіридамол.

Хронічна експериментальна фетоплацентарна недостатність у самиць різного віку впливає на ендометрій матки, визиваючи вогнищеві реактивні структурно-дистрофічні зміни епітелію і строми. На тлі фетоплацентарної недостатності відбуваються зміни альтеративного характеру у губчастій тканині плацентарних площадок, зменшення васкуляризації. У міометричному сегменті плацентарної площадки кровоносні судини характеризуються малим просвітом, певною звивистістю контурів, що може порушувати гестаційну трансформацію, призводячи до розвитку фетоплацентарної недостатності. Великої різниці у стані тканин матки вагітних самок щурів молодого і зрілого віку на тлі фетоплацентарної недостатності не помічено.

За виразністю коригуючої дії на стан матки вагітних самок щурів молодого та зрілого віку на тлі експериментальної фетоплацентарної недостатності фармкомпозиція та препарат порівняння дипіридамол майже порівняні. Але у самиць з дипіридамолом були знайдені фрагменти тканини матки з так званим приростом плаценти, залишки трофоспонгіуму фетальної частини плаценти, «вмонтовані» у губчасту тканину диску з розширеним просвітом судин та їх тонкою стінкою, що при пологах може призвести до великого крововиливу.

Лікувально-профілактичне введення досліджуваної ФК зменшує ознаки фетоплацентарної недостатності, покращує васкуляризацію ендометрію і тканин плацентарної площадки, збільшує наявність кровоносних судин у міометральному сегменті площадки з ознаками гестаційної трансформації – тобто зменшує «виразність» плацентарної недостатності.

Ключові слова: фетоплацентарна недостатність, матка, ранній та пізній репродуктивний вік, фармакологічна корекція, дипіридамол.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано у рамках НДР «Вивчення наслідків впливу «пасивного тютюнопаління» матерів під час вагітності на сомато-ендокринний фенотип нащадків (експериментальне дослідження)», № державної реєстрації 0117U007187.

Вступ. Фетоплацентарна недостатність (ФПН) є дуже загрозливою патологією у жінок репродуктивного віку. Частота даного захворювання, за

різними літературними даними, коливається від 30 % до майже 70 % вагітних жінок [1, 2, 3]. Фетоплацентарний комплекс утворює єдину функціональну систему між організмом матері та плодом протягом усього гестаційного періоду. Він включає в себе сукупність двох самостійних організмів, об'єднаних спільною метою, завданням і кінцевим результатом – забезпечення нормального розвитку плоду. Дуже важливим в забезпеченні нормальної вагітності зі сторони матері є функціонування матки, зі сторони плоду – плаценти. При дисфункції цих двох органів можливий такий прояв як ФПН, яка в подальшому негативно віддзеркалюється на стані та функціонуванні плода [4].

До групи високого ризику відносять жінок які вперше народжують свою дитину у віці 35 років і старші. Першою причиною є фізіологічне зниження статевих гормонів з віком, другою – стан матки, тому що з віком у жінок виявляється багато хвороб патології матки (ендометріоз, гіпоплазія міометрію, вади розвитку матки) [5, 6].

Значна частота ФПН серед патології вагітних диктує необхідність розробки і застосування на практиці ефективних і безпечних препаратів. Так, є базова терапія, яка враховує призначення препаратів з додаванням конкретного засобу, що направлений на усунення чинника, який сприяє розвитку цього захворювання або його супутніх патологічних станів. Деякі препарати для лікування вагітних жінок можуть бути небезпечні, але їх користь перевищує можливий ризик для здоров'я майбутньої дитини.

Основною ланкою в нормалізації функції плаценти є поліпшення матково-плацентарного кровоплину, що досягається застосуванням комплексу судинорозширювальних засобів або препаратів, які зменшують тонус матки, в поєднанні із заходами, спрямованими на нормалізацію мікроциркуляції і реологічних властивостей крові. До найбільш розповсюджених діючих речовин цієї фармакотерапевтичної групи належать дипіридамол, пентоксифілін, актовегін та гепарин [7, 8].

Комплексна терапія ФПН передбачає використання засобів, що поліпшують газообмін і метаболізм плаценти, у першу чергу це препарати амінокислот – аргініну, карнітину, фосфоліпідів - есенціале, комплекс вітамінів та мінералів (α-токоферолу ацетат, фолієва кислота, магній), антиоксидантів – тіотриазолін, кислота янтарна та інші [9, 10].

Як експериментальні дослідження, так і практичне використання препаратів у клініці свідчать про те, що їх призначають окремо один від одного у рамках комплексного лікування на різних етапах вагітності або до неї.

Одночасний прийом великої кількості лікарських препаратів навіть і у терапевтичних дозах має низку недоліків різного характеру. Із позицій економії – покупка монопрепаратів може серйозно «вдарити по кишені», з точки зору зручності – необхідним є дотримування постійного графіку прийому різних препаратів.

Тому для лікування ФПН обґрунтованим є використання одного-єдиного препарату, що об'єднує в одній лікарській формі всі необхідні активні фармацевтичні інгредієнти в збалансованій кількості, які можуть впливати на декілька ланок патогенезу та мають мінімальну кількість побічних ефектів.

Однак, асортимент на фармацевтичному ринку гравідопротекторів, які б поєднували всі вищеперераховані властивості обмежені. Тому пошук «ідеального» препарату, що мав би сприятливе співвідношення якість/ризик лікарського засобу та відповідав усім вимогам, є актуальним.

Мета дослідження – встановити морфологічні особливості матки самок щурів різних вікових груп на тлі фетоплацентарної недостатності та порівняти з коригуючим впливом фармацевтичної композиції.

Матеріал та методи дослідження. Експериментальні тварини утримувалися у стандартних умовах віварію ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» при природному освітленні та раціоні, рекомендованому для даного виду тварин, і питному режимі ad libitum.

Дослідження проведено відповідно до Національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з Положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) [11], та «Положення про Комітет з питань етики (біоетики)», 2012 [12].

До дослідження залучали здорових статевозрілих самок щурів популяції Вістар, молодого (3-4 місяця) і зрілого (8-10 місяців) репродуктивного віку, з нормальним чотирьох-п'яти денним естральним циклом. Першою добою вагітності вважали день знаходження сперматозоїдів у ранкових вагінальних мазках.

Було сформовано 8 груп по 7 вагітних самок:

- Групи 1 та 2 – інтактні тварини молодого та зрілого репродуктивного віку.
- Групи 3 та 4 – самки з експериментальною ФПН відповідно молодого та зрілого репродуктивного віку.
- Групи 5 та 6 – молоді та зрілі тварини з експериментальною ФПН яким додавали до їжі фармацевтичну композицію, яка містить нефетотоксичні активні фармацевтичні інгредієнти із груп базової терапії ФПН, а саме аміно- та дикарбонові кислоти, вітаміни та дипіридамол.

– Групи 7 та 8 сформували самки відповідного віку з ФПН, яким додавали до їжі препарат порівняння – дипіридамол.

Запропонована нами фармкомпозиція складається з чотирьох препаратів. Перший – дипіридамол − має м'яку судинорозширювальну дію завдяки чому покращує мікроциркуляцію. Другий препарат − янтарна кислота − є універсальним проміжним метаболітом та учасником енергетичного і пластичного обміну клітини. Третя складова фармкомпозиції – амінокислота аргініну гідрохлорид, є попередником оксиду азоту та сприяє також розширенню судин і підсилює їх кровонаповненню. Четверта складова − фолієва кислота, має антитератогенну дію, сприяє нормальному дозріванню і функціонуванню плаценти.

Дипіридамол – препарат порівняння, який найчастіше використовується при ФПН. Відноситься до групи антитромботичних засобів завдяки тому, що він має антиагрегантну, ангіопротекторну, а також помірну судинорозширювальну дію.

Моделювання ФПН проводили шляхом щоденного підшкірного введення самкам з 12 по 18 день вагітності 50 % олійного розчину тетрахлорметану в дозі 2 мл/кг маси тіла. Аналогічні фрагменти стінки рогу матки молодих і зрілих вагітних самок щурів, яким за день до, на тлі, та наступний день після введення тетрахлорметану (11–19 день гестації) вводили «фармкомпозицію» або препарат порівняння дипіридамол. Забір матеріалу на гістологічне дослідження у всіх контрольних і дослідних тварин проводили на 20 день від дня реєстрації вагітності. Зразки фіксували у 10 % розчину формаліну, проводили по спиртах зростаючої міцності, заливали у парафін. Блоки зі зразками різали на санному мікротомі, зрізи товщиною 5-6 мкм монтували на предметне скло, фарбували гематоксиліном та еозином [13]. Перегляд мікропрепаратів проводили під світловим мікроскопом Granum, мікрофотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum DCM 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Toup View.

Результати дослідження та їх обговорення. У молодих та репродуктивно зрілих самок на всіх досліджених мікропрепаратах матки з фізіологічним перебігом вагітності розрізнялися зони розташування плодів (плацентарні площадки) та міжплодові зони. У міжплодовій зоні чітко різнилися 3 оболонки: ендометрій, міометрій та серозна оболонка.

Слизова оболонка була представлена одношаровим кубічним епітелієм і власною слизової пластинкою. Строма (власна пластинка) подана пухкою волокнистою тканиною з різними за виразністю ознаками набряку і лімфостазу, апікальний край клітин часто розпушений. Стан судинної стінки без помітних змін (**рис. 1**).

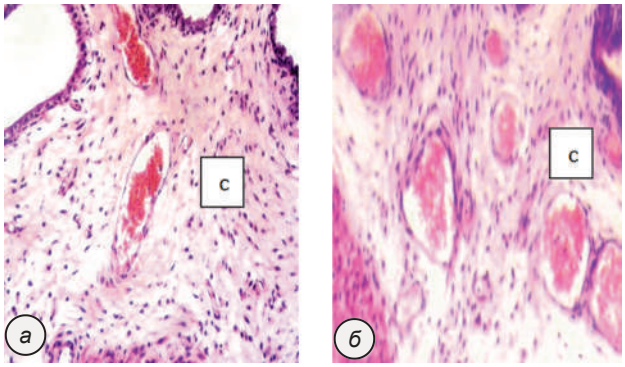

Рис. 1. Фрагмент ендометрію міжплодової зони матки самки щура з фізіологічним перебігом вагітності молодого (а) і зрілого (б) віку на 20 день гестації. Строма (с) з ознаками набряку, лімфостазу, містить багато клітин фібробластичного ряду та достатньо повнокровних тонкостінних кровоносних судин. Забарвл. гематоксилін-еозин. х250

Міометрій міжплодових зон подано жмутками гладеньких м'язових волокон, що мали різну спрямованість, розподілених тонкими сполучнотканинними прошарками. Добре розрізнялися шари міометрію. Гладком'язові клітини у жмутках гіпертрофовані, межа між ними достатньо чітка, ядра мали овально-видовжену форму. У вагітних самок зрілого віку м'язові шари міометрію візуально більші за об'ємом. У судинному шарі видно різні за величиною повнокровні кровоносні судини. Судинна стінка та ендотеліальна вистілка, стан еритроцитів у просвіті судин на погляд були не змінені (**рис. 2**).

У зоні плацентарної площадки було видно, що на внутрішній поверхні розташовані децидуальні клітини під нею розташована тканина, яка за структурою нагадувала губчасту тканину материнської

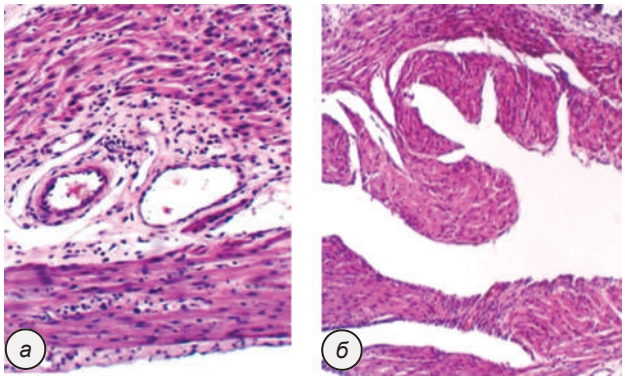

Рис. 2. Фрагмент міометрію міжплодової зони матки самки щура з фізіологічним перебігом вагітності молодого (а) і зрілого (б) віку на 20 день гестації. Чітко розрізняються шари міометрію, кровоносні судини судинного шару нормального кровонаповнення. Забарвл. гематоксилін-еозин. а - х250, б-в – х100

частини плаценти. Кровоносні судини достатньо повнокровні, з широким просвітом. По краях і в зоні дна губчастої тканини видно невеликі жмутки гладеньких м'язових волокон (**рис. 3**). На межі м'язового шару і губчастої тканини спостерігали судини з тонкою стінкою, вистелені одним шаром ендотеліальних клітин, з широким просвітом, в деяких з них видно еритроцити. У вагітних самок щурів зрілого віку об'єм губчастої тканини і ширина міометрального сегмента плацентарної площадки візуально здавалися більшими ніж у молодих вагітних самок того ж строку гестації.

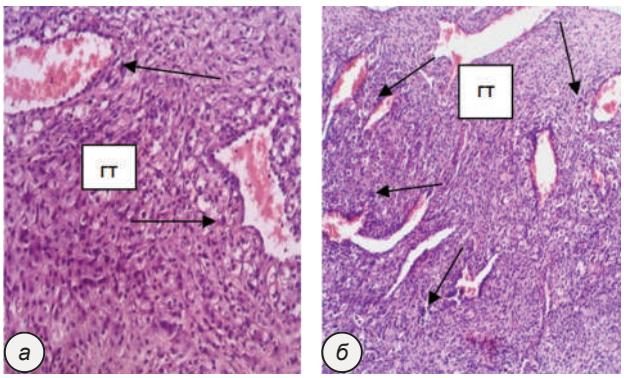

Рис. 3. Фрагмент плацентарної площадки матки самки щура з фізіологічним перебігом вагітності молодого (а) і зрілого (б) віку на 20 день гестації. Видно: ряди децидуальних клітин на поверхні (чорна стрілка) в губчастій тканині (гт). Забарвл. гематоксилін-еозин. а – х250, б – х100

Моделювання ФПН призводило до реактивних структурно-дистрофічних змін. У більшості фрагментів матки молодих (75%) та зрілих (66,7%) вагітних самок у ендометрію міжплодових зон у поверхневому епітелії чітко видні ознаки подразнення – ядра клітин посунуті з базальних відділів у напрямок центру, апікальні відділи клітин розмиті, цитоплазма просвітлена, межа з підлеглою стромою не чітка. Місцями простежена многорядність розташування клітин. Строма локально густо інфільтрована круглоклітинними елементами, серед яких багато лімфоцитів, еозинофілів, плазматичних клітин. Відмічені порушення у термінальному судинному руслі (**рис. 4**).

У міометрії м'язові волокна потоншені, прошарки сполучнотканинні розширені і більш «насичені» клітинним вмістом; простежено вакуолізацію гладеньком'язових клітин. Судини міометрію часто розширені, повнокровні, в деяких видно стаз еритроцитів, крововиливи (**рис. 5**).

На деяких плацентарних площадках зовнішньої частини губчастої тканини було виявлено некроз. Васкуляризація та об'єм тканин плацентарної площадки були менші за такі у самок зі фізіологічним

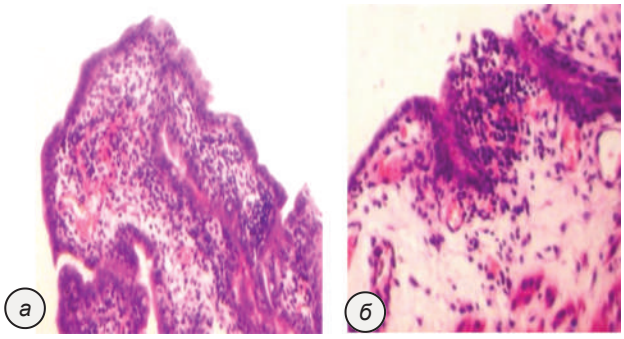

Рис. 4. Фрагмент ендометрію міжплодової зони матки вагітної самки щура 20 дня гестації молодого (а) і зрілого (б) віку на тлі ФПН. Реактивні зміни епітелію, густа клітинна інфільтрація строми ендометрію (а); стаз/тромбоз у артеріолах, прекапілярах, капілярах, венулах; дрібнокрапкові крововиливи (б). Забарвл. гематоксилін-еозин. а-в - х200, г – х250

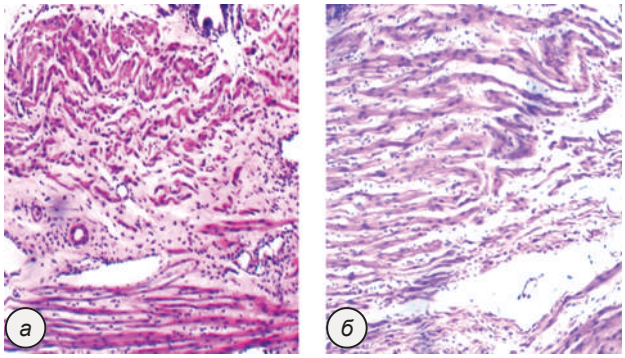

Рис. 5. Фрагмент міометрію міжплодової зони матки вагітної самки щура 20 дня гестації молодого (а) і зрілого (б) віку на тлі ФПН. Гіпотрофія м'язових волокон міометрію, збільшення сполучнотканинних прошарків. Забарвл. гематоксилін-еозин. х200

перебігом вагітності. У всіх самок щурів у міометральному сегменті плацентарних площадок більшість кровоносних судин мали вузький просвіт, деякі з них мали звивисту форму. Можна припустити, що ці судини не зазнали або зазнали неповну гестаційну перебудову, що є однією з причин розвитку ФПН [14].

Після профілактично-лікувального (11-19 день вагітності) введення досліджуваної «фармкомпозиції» самкам щурів молодого віку з ФПН, в ендометрії міжплодових зон на всіх проаналізованих мікропрепаратах виразно знижені ознаки реактивно-деструктивних змін епітеліальної вистілки і строми, порушення у термінальному судинному руслі порівняно з контрольною патологією. Лише в окремих зразках дрібновогнищево спостерігали малі клітинні скупчення підепітеліально (**рис. 6**).

Не виявлено візуальних змін у міометрії міжплодової зони та плацентарної площадки матки. М'язові шари достатньо широкі, судини судинного шару на погляд не змінені (**рис. 7 а**). Не спостерігали на

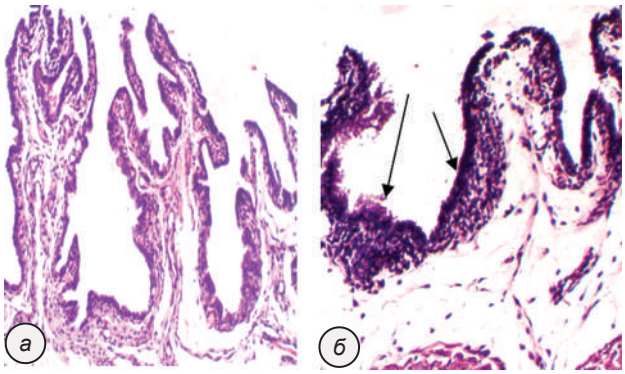

Рис. 6. Фрагмент ендометрію міжплодової зони матки самки щура молодого віку 20 дня гестації, яка на тлі ФПН отримувала ФК:

а – виразне зменшення реактивно-деструктивних змін, порушень у стані термінального судинного русла;
б – дрібні клітинні скупчення підепітеліально. Забарвл. гематоксилін-еозин. х200

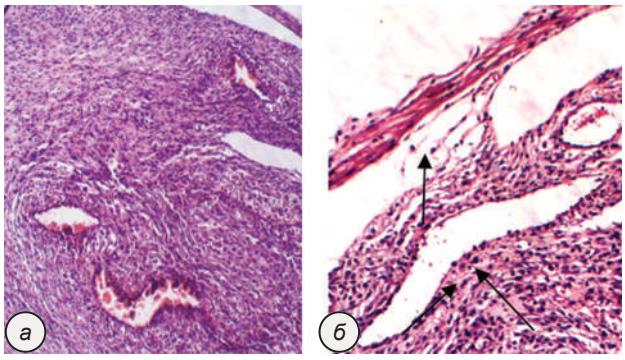

Рис. 8. Фрагмент губчастої тканини (а) та міометрального сегмента (б) плацентарної площадки матки самки щура молодого віку 20 дня гестації, яка на тлі ФПН отримувала ФК:

а – збільшення кровопостачання (х200), кровоносні судини з широким просвітом, тонкою стінкою, вистелені одним шаром ендотеліальних клітин (х250). Забарвл. гематоксилін-еозин

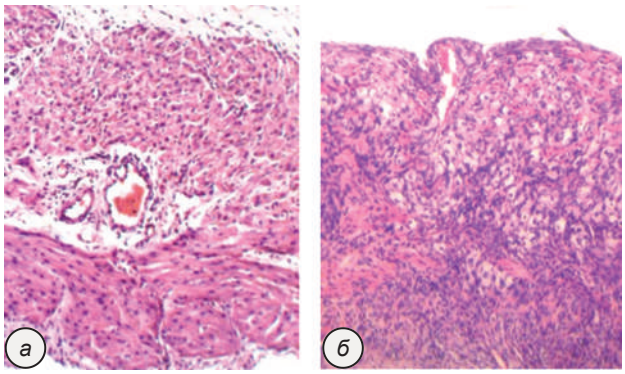

Рис. 7. Фрагмент міометрію міжплодової зони (а) та плацентарної площадки матки самки щура молодого віку 20 дня гестації, яка на тлі ФПН отримувала ФК:

а – нормальний стан м'язових та судинного шарів;
б – відсутність некрозу губчастої тканини. Забарвл. гематоксилін-еозин. х200

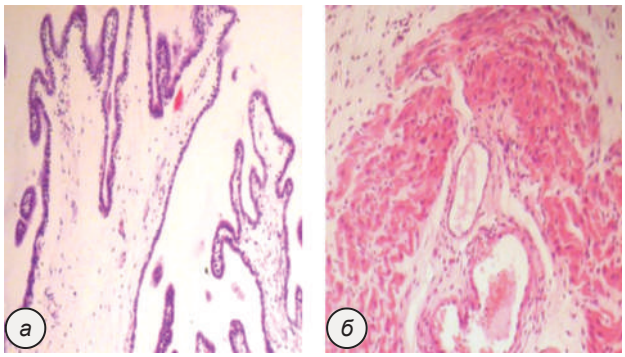

Рис. 9. Фрагмент ендометрію (а) і міометрію (б) міжплодової зони матки самки щура зрілого віку 20 дня гестації, яка на тлі ФПН отримувала ФК. Стан оболонок відповідає стану фізіологічного перебігу вагітності. Забарвл. гематоксилін-еозин. х200

поданих мікропрепаратах ознак альтерації губчастої тканини плацентарних площадок (**рис. 7 б**).

Кровопостачання тканин у плацентарних площадках візуально збільшено відносно контрольної патології. У фрагментах міометрального сегмента площадок більша кількість судин з широким просвітом, тонкою стінкою, чітко вистелених одним шаром ендотеліальних клітин (**рис. 8**).

У вагітних самок щурів зрілого віку 20-го дня гестації стан ендометрію і міометрію міжплодових зон матки практично відповідав такому у тварин з фізіологічним перебігом вагітності. Кровоносні судини всіх оболонок нормального вигляду (**рис. 9**).

Щодо плацентарних площадок – кровопостачання губчастої тканини, стан кровоносних судин візуально збільшено проти контрольної патології відповідного віку. У фрагментах міометрального сегмента площадок збільшено кровоносних судин з поширеним просвітом, з тонкою стінкою (**рис. 10**).

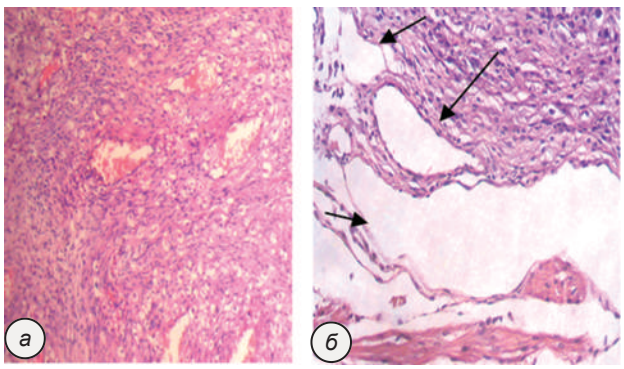

Рис. 10. Фрагмент губчастої тканини (а) і міометрального сегмента (б) плацентарної площадки матки самки щура зрілого віку 20 дня гестації, яка на тлі ФПН отримувала ФК:

а – нормальне кровопостачання тканини (х100); б – судини з завершеною гестаційною трансформацією. (х200). Забарвл. гематоксилін-еозин

Після аналогічного за схемою профілактично-лікувального введення дипіридамолу самкам щурів молодого віку, на тлі ФПН, у 25% проаналізованих мікропрепаратах стінки матки виявлені реактивно-деструктивні зміни епітеліальної вистілки і строми ендометрію міжплодових зон, аналогічні контрольній патології. У 75 % тварин стан ендометрію та термінального судинного русла подібних зон матки візуально відповідали таким у самок з фізіологічним перебігом вагітності. Міометрій цих зон у всіх досліджених самок даної вікової категорії практично не змінений. На даних мікропрепаратах не виявлено альтерації зовнішньої частини губчастої тканини плацентарних площадок. Кровопостачання губчастої тканини плацентарної площадки візуально відповідало такому у самок зі фізіологічним перебігом вагітності. У міометральному сегменті на всіх мікропрепаратах і проаналізованих плацентарних площадках збільшено (проти контрольної групи) кількість судин з розширеним просвітом, тонкою стінкою. В одному мікропрепараті на поверхні однієї плацентарної площадки спостерігали конгломерат «зрощених» губчастих тканин диску і материнської частини плаценти, обривків трофоспонгіуму фетальної частини плаценти, аналогічні контрольній групи.

У вагітних самок зрілого віку, які у тому ж режимі на тлі ФПН отримували дипіридамол, змін у стані ендометрію та м'язових шарів міометрію міжплодових зон рогу матки не спостерігали. У судинному шарі кровоносні судини звичайного виду. Більшість проаналізованих плацентарних площадок була без помітних змін, стан губчастої тканини, кровопостачання її нормальні. У одній плацентарній площадці виявлено залишки трофоспонгіуму фетальної частини плаценти, «вмонтовані» у губчасту тканину диску. У міометральному сегменті плацентарних площадок, порівняно з контрольною патологією, збільшено кількість судин з розширеним просвітом, тонкою стінкою. Такі зміни у тканині матки можуть свідчити про так званий приріст плаценти, що в момент пологів призводить до великого крововиливу в третьому періоді пологів, коли плацента повинна відшаруватися від матки, але цього не відбувається.

Таким чином, хронічна ФПН у самиць різного віку впливає на ендометрій матки, визиваючи локальні реактивні структурно-дистрофічні зміни епітелію і строми. На тлі ФПН відбуваються зміни альтеративного характеру у губчастій тканині плацентарних площадок, зменшення васкуляризації. У міометричному сегменті плацентарної площадки кровоносні судини характеризуються малим просвітом, певною звивистістю контурів, що призводить до відсутності або недостатньої гестаційної трансформації їх, призводячи до розвитку ФПН. Вірогідної різниці у стані тканин матки вагітних самок щурів молодого і зрілого віку на тлі ФПН не помічено.

У самиць щурів молодого та зрілого віку на тлі експериментальної ФПН з корекцією дипіридамолу, були знайдені фрагменти тканини матки з так званим приростом плаценти, залишки трофоспонгіуму фетальної частини плаценти, «вмонтовані» у губчасту тканину диску з розширеним просвітом судин та їх тонкою стінкою, що при пологах може призвести до великого крововиливу [4, 5, 14].

Лікувально-профілактичне введення досліджуваної ФК зменшує ознаки ФПН, покращує васкуляризацію ендометрію і тканин плацентарної площадки, збільшує наявність кровоносних судин у міометральному сегменті площадки з ознаками гестаційної трансформації – тобто зменшує «виразність» ФПН.

Висновки. Розвиток фетоплацентарної недостатності у самиць щурів характеризується порушенням матково-плацентарного кровообігу незалежно від віку самки. Спостерігали виразні гострі запальні порушення у структурі міометрію та ендометрію. При застосуванні коригуючого засобу – дипіридамолу були знайдені фрагменти тканини матки з так званим прирістом плаценти. Це відображалось у залишках трофоспонгіуму фетальної частини плаценти, які були «вмонтовані» у губчасту тканину диску з розширеним просвітом судин та їх тонкою стінкою. Такий стан фетоплацентарного комплексу може призвести до ускладнень при пологах.

Фармкомпозиція зменшує ознаки фетоплацентарної недостатності, покращує васкуляризацію ендометрію і тканин плацентарної площадки, збільшує наявність кровоносних судин у міометральному сегменті площадки з ознаками гестаційної трансформації. Крім того, не були знайдені фрагменти зрощення тканин та встановлено більш ефективний вплив на фетальну частину плаценти та матки у порівнянні з використанням дипіридамолу.

Перспективи подальших досліджень. У подальших дослідженнях планується вивчення впливу фетоплацентарної недостатності на репродуктивну функцію нащадків обох статей від матерів різного віку.

References

1. Audette MC, Kingdom JC Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018 Apr; 23(2): 119-25. DOI: 10.1016/j.siny.2017.11.004

2. Borovkova LV, Voronyna YD. Abdomynalnaya dekompressyya v lechenyy y profylak tyke fetoplatsentarnoy ned ostatochnosty. *Medytsynskyy almanakh.* 2010; 2, 165-9. [Russian]
3. Shcherbakov AYu, Tykhaya YA, Shcherbakov VYu, Novykova EA. Platsentarnaya dysfunktsyya na fone endokrynnoy patologyy. *Mezhdunarodnyy medytsynskyy zhurnal.* 2012; 3: 50-3. [Russian]
4. Arabin B, Baschat AA. Pregnancy: an underutilized window of opportunity to improve long-term maternal and infant health-an appeal for continuous family care and interdisciplinary communication. *Front Pediatr.* 2017; 5: 69. DOI: 10.3389/fped.2017.00069
5. Patel R, James DM, Mourmoura E, Demaison L, Seed PT, Poston L, et. al. Effect of reproductive ageing on pregnant mouse uterus and cervix *J Physiol.* 2017; 595(6): 2065–84.
6. Seliukova NYu, Misyura KV. Osoblyvosti endokrynnoyi funktsiyi platsenty samyts riznogo viku z fetoplatsentarnoyu nedostatnistyu. *Problemy endokrynnoyi patologiyi*. 2019; 4: 130-42. [Ukrainian]
7. Yakovleva EA, Demyna OV, Babadzhanyan EN, Yakovenko EA. Platsentarnaya dysfunktsyya. *Mizhnar med zhurn.* 2017; 2. 47-51. [Ukrainian]
8. Stryzhakov AH, Tymokhyna TF, Baev OR. Fetoplatsentarnaya nedostatochnost: patogenez, dyagnostyka y lechenye. *Voprosy gynekologyy, akusherstva y perynatologyy.* 2010; 2: 53-64. [Russian]
9. Gao K, Jiang Z, Lin Y, Zheng C, Zhou G, Chen F, et al. Dietary L-arginine supplementation enhances placental growth and reproductive performance in sows. *Amino Acids*. 2012; 42(6): 2207-14. PMID: 21691753. DOI: 10.1007/s00726-011-0960-9
10. Labenska IB. Burshtynova kyslota – potentsiynyy farmakofor pry modelyuvanni novykh bioregulyatoriv na osnovi azotovmisnykh geterotsykliv. *Farmakologiya ta likarska toksykologiya.* 2016; 48(2): 3-14. [Ukrainian]
11. Verhovna Rada Ukrai'ny. Jevropejs'ka konvencija pro zahyst hrebetnyh tvaryn, shho vykorystovujut'sja dlja doslidny-c'kyh abo inshyh naukovyh cilej vid 18.03.1986. Available from: http://zakon4.rada.gov.ua/laws/ main? find=1&sp=i&user=c393&text=%F2%E2%E0. [Ukrainian]
12. Nakaz № 1287 vid 19.11.2012. Polozhennja pro Komitet z pytan etyky (bioetyky). Available from: http:// www.mon.gov.ua/ua/activity/63/64/ normativno-pravova-baza/ [Ukrainian]
13. Merkulov GA. *Kurs patologogistologicheskoj tehniki*. M; 1969. 424 p. [Russian]
14. Kuznetsov RA, Peretyatko LP. Osnovnye mekhanyzmy profylaktyky y korrektsyy platsentarnoy nedostatochnosty gumynovymy soedynenyyamy v eksperymente. *Vestnyk novykh medytsynskykh tekhnologyy*. 2007; 3, 19-23. [Russian]

УДК 611.018+611.665;615.256.54

ИССЛЕДОВАНИЕ КОРРЕКТИРУЮЩЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ МАТКИ БЕРЕМЕННЫХ САМОК КРЫС МОЛОДОГО И ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА НА ФОНЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Селюкова Н. Ю., Ларьяновская Ю. Б., Кустова С. П., Бойко М. А, Стороженко Г. В., Левашова В. Н.

Резюме. Фетоплацентарная недостаточность патология беременности у женщин репродуктивного возраста которая колеблется от 30% до почти 70%. К группе высокого риска относят женщины, которые рожают своего первого ребенка в возрасте 35 лет и старше. Значительная частота фетоплацентарной недостаточности среди патологии беременных диктует необходимость разработки и применения на практике эффективных и безопасных препаратов лечения. Поэтому поиск «идеального» препарата, который должен обладать хорошим соотношением качество/риск лекарственного средства и отвечал всем требованиям является актуальным.

Цель исследования – установить морфологические особенности матки самок крыс разных возрастных групп на фоне фетоплацентарной недостаточности и сравнить с корректирующим влиянием фармацевтической композиции.

В исследовании использовали здоровых половозрелых самок крыс популяции Вистар, молодого и зрелого репродуктивного возраста. Первым днем беременности считали день нахождения сперматозоидов в утренних вагинальных мазках. Было сформировано 8 групп по 7 беременных самок: 1 и 2 – интактные животные молодого и зрелого возраста; 3 и 4 – самки с экспериментальной фетоплацентарной недостаточностью соответствующего возраста; 5 и 6 – молодые и зрелые животные с экспериментальной фетоплацентарной недостаточностью + фармацевтическая композиция; 7 и 8 группы самки с фетоплацентарной недостаточностью + дипиридамол.

Хроническая фетоплацентарная недостаточность у самок разного возраста влияет на эндометрий матки, вызывая очаговые реактивные структурно-дистрофические изменения эпителия и стромы. На

фоне фетоплацентарной недостаточности происходят изменения альтеративного характера в губчатой ткани плацентарных площадок, уменьшение васкуляризации. В миометрическом сегменте плацентарной площадки кровеносные сосуды характеризуются малым просветом, определенной извитостью контуров, в определенной степени приводит к отсутствию или недостаточной гестационной трансформацией их, приводя к развитию фетоплацентарной недостаточности. Большой разницы в состоянии тканей матки беременных самок крыс молодого и зрелого возраста на фоне фетоплацентарной недостаточности не замечено.

По выразительности корректирующего действия на состояние матки беременных самок крыс молодого и зрелого возраста на фоне экспериментальной фетоплацентарной недостаточности фармкомпозиция и препарат сравнения дипиридамол почти одинаково. Но были найдены фрагменты ткани матки, у самок группы дипиридамол, с так называемым приростом плаценты, остатки трофоспонгиума фетальной части плаценты, «встроены» в губчатую ткань диска с расширенным просветом сосудов и их тонкой стенкой, при родах это может привести к большому кровоизлиянию.

Лечебно-профилактическое введение исследуемой ФК уменьшает признаки фетоплацентарной недостаточности, улучшает васкуляризацию эндометрия и тканей плацентарной площадки, увеличивает наличие кровеносных сосудов в миометральном сегменте площадки с признаками гестационной трансформации – то есть уменьшает «выразительность» плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: фетоплацентарная недостаточность, матка, ранний и поздний репродуктивный возраст, фармакологическая коррекция, дипиридамол.

UDC 611.018+611.665;615.256.54

Research of the Corrective Effect of Pharmaceutical Composition on the Histological Condition of Uterus of Pregnant Female Rats of Young and Mature Age on the Background of Fetoplacental Insufficiency

Seliukova N. Yu., Laryanovskaya Yu. B., Kustova S. P., Boyko M. A, Storozhenko G. V., Levashova V. N.

Abstract. Fetoplacental insufficiency is a pathology of pregnancy in women of reproductive age that ranges from 30% to almost 70%. High-risk groups include women who give birth to their first child aged 35 years and older. A significant frequency of fetoplacental insufficiency among pregnant women pathology necessitates the development and practical application of effective and safe treatment drugs. Therefore, the search for the “ideal” drug, which should have a good quality/risk ratio of the drug and meet all the requirements, is relevant.

The purpose of the study was to establish the morphological features of the uterus of female rats of different age groups against the background of fetoplacental insufficiency and compare with the corrective effect of the pharmaceutical composition.

Material and methods. The study used healthy sexually mature female rats of the Wistar population, young and mature of reproductive age. The first day of pregnancy was considered the day of sperm in the morning vaginal smears. 8 groups of 7 pregnant females were formed: the 1st and the 2nd groups had intact animals of young and mature age; the 3rd and the 4th group included females with experimental fetoplacental insufficiency of the corresponding age; the 5th and the 6th groups had young and mature animals with experimental fetoplacental insufficiency + pharmaceutical composition; the 7th and the 8th groups included the female with fetoplacental insufficiency + dipyridamole.

Results and discussion. Chronic fetoplacental insufficiency in females of different ages affects the uterine endometrium, causing focal reactive structural and dystrophic changes in the epithelium and stroma. On the background of fetoplacental insufficiency, alterative changes occur in the spongy tissue of the placental sites, and a decrease in vascularization. In the myometrical segment of the placental site, blood vessels were characterized by a small clearance, defined by the tortuosity of the contours, to a certain extent, lead to the absence or insufficient gestational transformation of them, leading to the development of fetoplacental insufficiency. There was no significant difference in the state of uterine tissue in pregnant female rats of young and mature age on the background of fetoplacental insufficiency.

The expressiveness of the corrective effect on the state of uterus in pregnant female rats of young and mature age on the background of experimental fetoplacental insufficiency, the pharmaceutical composition and the comparison drug dipyridamole were almost the same. But fragments of uterine tissue were found, in females of the dipyridamole group, with the so-called placenta growth, the remains of the trophospongium of the fetal part of the placenta were “embedded” in the labial part of the disc with an expanded lumen of the vessels and their thin wall, during childbirth this can lead to heavy bleeding.

Conclusion. Treatment-and-prophylactic administration of the studied fetoplacental insufficiency reduced the signs of fetoplacental insufficiency, improves vascularization of the endometrium and tissues of the placental site, increases the presence of blood vessels in the myometrical segment of the site with signs of gestational transformation – that is, reduced the "expressiveness" of placental insufficiency.

Keywords: fetoplacental insufficiency, uterus, early and late reproductive age, pharmacological correction, dipyridamolum.

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.

Стаття надійшла 27.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.441
УДК 616-056.5:616.633.455.623

Цапенко П. К. [1,2]***, Василенко М. І.*** [1,2]***, Алієв Р. Б.*** [1]***,***
Завгородній М. О. [1,2]***, Козловська М. Г.*** [1]***, Топчанюк Л. Я.*** [1]***,***
Сидоренко А. М. [1,2]***, Братусь Л. В.*** [1]***, Бакуновський О. М.*** [1,2]***,***
Портніченко В. І. [1,2]***, Портниченко А. Г.*** [1,2]

ВПЛИВ ВИСОКОЖИРОВОЇ ДІЄТИ НА РОЗВИТОК ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ЩУРІВ

[1]Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ

[2]Міжнародний центр астрономічних та медико-екологічних досліджень НАН України, Київ

port@biph.kiev.ua

Одним з ключових факторів патогенезу і корекції метаболічного синдрому вважають вживання вуглеводних або ліпідних метаболічних субстратів. Однак дослідження впливу редукційних дієт на вуглеводний та ліпідний обмін у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та експериментальних тварин надають суперечливі результати.

Метою роботи було дослідити короткостроковий вплив високожирової дієти на розвиток інсулінорезистентності та ожиріння у щурів. Матеріали та методи. У щурів-самців лінії Вістар віком 6 місяців застосовували високожирову дієту з вмістом жиру 58% від загальної калорійності протягом 4 тижнів. Інсулінорезистентність визначали за допомогою тесту толерантності до інсуліну (0,5 МО/кг інсуліну людини короткої дії).

Вживання високожирової дієти протягом 2-4 тижнів супроводжувалося стійким зростанням показників глікемії на 16-20 % без розвитку ожиріння у дослідних щурів порівняно з контрольною групою. Через 2 тижні вживання високожирової дієти у тварин розвивалася стійка інсулінорезистентність, про що свідчила відсутність гіпоглікемічної реакції на введення інсуліну протягом 60 хв ($P<0,05$ порівняно з контрольною групою).

Короткостроковий вплив високожирової дієти викликає розвиток інсулінорезистентності у щурів, не пов'язаний з наявністю ожиріння, та може використовуватися для дослідження відповідних механізмів розвитку метаболічного синдрому. Динаміка розвитку інсулінорезистентності при високожировій дієті може свідчити про швидке зниження здатності клітин метаболізувати вуглеводні субстрати і доцільність вживання дієт з роздільним використанням енергетичних субстратів для зменшення ризику розвитку діабету 2 типу.

Ключові слова: високожирова дієта, інсулінорезистентність, ожиріння, метаболічний синдром, експериментальне моделювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом трьох НДР Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України «Механізми розвитку та компенсації гіпоксичних та оксидативних тканинних пошкоджень при нейродегенеративних і метаболічних розладах» (№ держ. реєстрації 0116U004474), «Молекулярно-генетичні механізми впливу гіпоксії на перебіг запалення та метаболічних розладів» (№ держ. реєстрації 0119U103909), «Молекулярно-генетичні механізми цитопротекції при нейродегенеративних та метаболічних розладах» (№ держ. реєстрації 0116U004470) та МЦ АМЕД НАН України «Фазові зміни енергетичного метаболізму на різних етапах тривалої адаптації до гіпоксичного середовища (№ держ. реєстрації 0117U004054), «Роль мікроРНК в регуляції клітинної та метаболічної адаптації при впливі гіпоксії» (№ держ. реєстрації 0117U004053).

Вступ. Вживання значної кількості вуглеводних та/або ліпідних метаболічних субстратів визначається як один з ключових факторів як для розвитку метаболічного синдрому та діабету 2 типу, так і для його корекції [1, 2]. Проте одержано багато суперечливих результатів клінічних досліджень з застосуванням різних варіантів редукційних дієт у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, а також впливу таких дієт на розвиток інсулінорезистентності в експериментальних дослідженнях на тваринах [1-6]. Зокрема, важливим є встановлення зв'язку характеру і тривалості дієти з розвитком або редукцією окремих проявів метаболічного синдрому.

Метою роботи було дослідити короткостроковий вплив високожирової дієти на розвиток інсулінорезистентності та ожиріння у щурів.

Матеріал та методи дослідження. Досліди проведено на 30 щурах-самцях лінії Вістар віком 6 місяців, масою 300-370 г. Тварин розподіляли на дві групи: контрольну (n=15), що знаходилася на стандартній дієті віварію (сухий комбінований корм

для гризунів), та дослідну із вживанням високожирової дієти (ВЖД, n=15), яка базувалася на стандартній дієті, але вміщувала додаткову домішку жиру (внутрішній жир свині) до 58% від загальної калорійності. Тривалість ВЖД становила 4 тижні. В динаміці експерименту визначали масу тіла щурів і рівень глікемії.

Розвиток інсулінорезистентності перевіряли за допомогою тесту толерантності до інсуліну після 2 тижнів експерименту. Тест толерантності до інсуліну виконували за методом [7] з власною модифікацією за допомогою внутрішньоочеревинного введення 0,5 МО/кг маси тіла рекомбінантного інсуліну людини короткої дії («Хумодар», Україна). Реакцію оцінювали в динаміці за допомогою вимірювання вмісту глюкози в периферичній крові, одержаній з кінчика хвоста тварини до і протягом 60 хв після введення інсуліну. Концентрацію глюкози вимірювали за допомогою автоматичного глюкометра «OneTouch Select» (LifeScan, США).

Статистичний аналіз проводили за допомогою загальноприйнятих методів варіаційної статистики. Показники представляли у вигляді (M±m), після перевірки на нормальність розподілу статистичну значущість визначали за допомогою t-критерію Стьюдента, різницю вважали значущою при P<0,05.

Всі роботи з лабораторними тваринами проводили відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2013) та діючого законодавства України.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що високожирова дієта через 2 тижні призводила до зростання маси тіла тварин в середньому на 24,2±2,6 г, що становило 6,5% від початкових показників. Після 4 тижнів вживання ВЖД зростання маси тіла щурів на 3,5% перевищувало показники контрольної групи. Незважаючи на відсутність значного збільшення маси тіла, двотижневе вживання ВЖД супроводжувалося стійким зростанням показників глікемії у дослідних тварин (**рис. 1**), яке зберігалося протягом наступних 2 тижнів до завершення експерименту.

Водночас у щурів з ВЖД зростала толерантність до інсуліну (**рис. 2**). Зокрема, гіпоглікемічна реакція після введення інсуліну розвивалася пізніше (через 30 хв), ніж у контрольних щурів, а показники мали лише тенденцію до зниження відносно вихідних значень, тоді як у контролі спостерігали вірогідне зменшення глікемії протягом періоду спостереження. На всіх етапах тесту показники глікемії у щурів з ВЖД були вірогідно вищими, ніж у контролі (**рис. 2**).

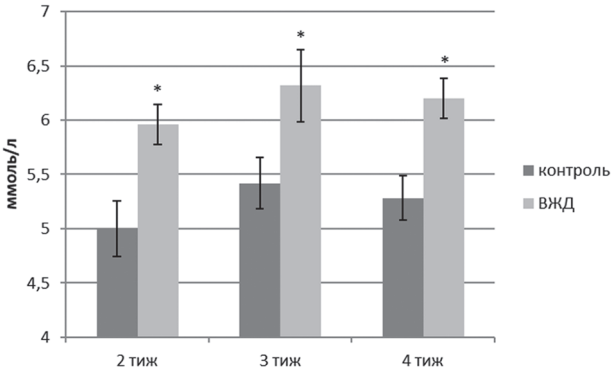

Рис. 1. Динаміка глікемії у щурів на тлі високожирової дієти

Примітка: * − P<0,05 порівняно з контролем.

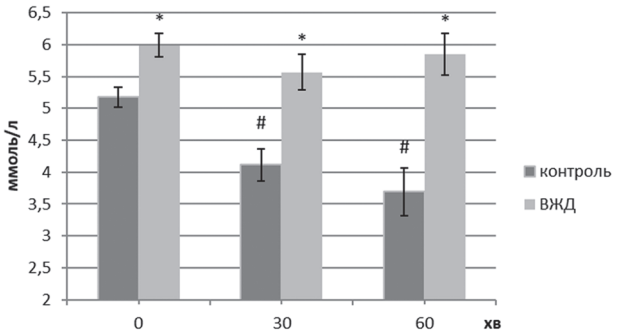

Рис. 2. Показники тесту толерантності до інсуліну у щурів через 2 тижні вживання високожирової дієти

Примітка: * − P<0,05 порівняно з контролем; #P<0,05 порівняно з вихідним рівнем.

Слід відмітити, що у щурів контрольної групи реакція на введення інсуліну (глікемія на 60-й хвилині тесту) не корелювала з масою тіла тварин (r=0,17). Після вживання ВЖД інтенсивність цього зв'язку дещо зростала, але залишалася слабкою (r=0,37).

Одержані результати можуть свідчити, що застосування високожирової дієти зменшує метаболізм глюкози в клітинах внаслідок переходу на переважне використання ліпідних субстратів. Водночас гальмуються інсулінозалежні механізми забезпечення енергетичного метаболізму, через що введення інсуліну не призводить до суттєвого зростання глюкозного транспорту. При цьому рівень глікемії зростає завдяки уповільненому використанню вуглеводних субстратів в енергетичному метаболізмі. Ці результати висвітлюють вплив особливостей використання енергетичних субстратів клітинами на розвиток інсулінорезистентності як патогенетичної ланки діабету 2 типу. На тлі тривалого вживання ВЖД вуглеводні субстрати не можуть метаболізуватися клітинами з належною для підтримання нормоглікемії швидкості. Таким чином,

вживання вуглеводних продуктів на тлі ВЖД створить ризик гіперглікемії (предіабету) та, за умов тривалої дизрегуляції метаболічних ланок, цукрового діабету 2 типу.

Згідно зі спостереженнями при використанні низьковуглеводної дієти, зв'язок між зростанням ваги та інсулінорезистентністю може залежати від значного вживання вуглеводів [2]. Незважаючи на ряд негативних результатів клінічних досліджень з застосуванням низьковуглеводної дієти у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу [3], виявлено сприятливий вплив високожирової дієти на основі ненасичених жирних кислот у поєднанні з дуже низьким вмістом вуглеводів на ліпідний та глікемічний профіль, зниження маси тіла та глікозильованого гемоглобіну у пацієнтів з цією патологією [6]. З цієї точки зору, роздільне використання енергетичних субстратів є більш сприятливим для попередження або компенсації метаболічних розладів, що опосередковується через модифікацію інсуліннезалежних та інсулінозалежних шляхів енергозебезпечення клітин.

Спостереження, одержані при вживанні високожирової та низьковуглеводної дієти у гвінейських свинок протягом 12 тижнів, демонструють зростання маси тіла без наявності гіперінсулінемії, інсулінової та лептинової резистентності [2]. У співставленні з одержаними нами даними, ця модель більш придатна для дослідження ожиріння, але одержані показники не відповідають проявам метаболічного синдрому. В той же час, розроблена нами короткострокова експериментальна модель на щурах демонструє ефекти зниження чутливості до інсуліну до появи ознак ожиріння. Таким чином, ця модель є більш придатною для вивчення механізмів розвитку інсулінорезистентності, пов'язаних безпосередньо з аліментарним впливом, тоді як ефекти адипокінів, які можна розглядати як ендогенні ланки механізмів розвитку метаболічного синдрому, виявляються у відповідності зі зростанням маси жирової тканини.

Висновки. Короткостроковий вплив високожирової дієти викликає розвиток інсулінорезистентності у щурів, не пов'язаний з наявністю ожиріння, та може використовуватися для дослідження відповідних механізмів розвитку метаболічного синдрому. Динаміка розвитку інсулінорезистентності при ВЖД може свідчити про швидке зниження здатності клітин метаболізувати вуглеводні субстрати і доцільність вживання дієт з роздільним використанням енергетичних субстратів для зменшення ризику розвитку діабету 2 типу.

Перспективи подальших досліджень. Результати роботи дозволяють досліджувати розвиток інсулінорезистентності, не пов'язаної з ожирінням, на ранніх стадіях метаболічного синдрому.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References

1. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97(3): 505-16. doi: 10.3945/ajcn.112.042457
2. Leite JO, DeOgburn R, Ratliff JC, Su R, Volek JS, McGrane MM, et al. Low-carbohydrate diet disrupts the association between insulin resistance and weight gain. *Metabolism.* 2009; 58(8): 1116-22. doi: 10.1016/j.metabol.2009.04.004
3. Castañeda-González LM, Bacardí Gascón M, Jiménez Cruz A. Effects of low carbohydrate diets on weight and glycemic control among type 2 diabetes individuals: a systemic review of RCT greater than 12 weeks. *Nutr Hosp.* 2011; 26 (6): 1270-6. doi: 10.1590/S0212-16112011000600013
4. Hernández Alcantara G, Jiménez Cruz A, Bacardí Gascón M. Effect of low carbohydrate diets on weight loss and glycosilated hemoglobin in people with type 2 diabetes: systematic review. *Nutr Hosp.* 2015; 32(5): 1960-6. doi: 10.3305/nh.2015.32.5.9695
5. Wang LL, Wang Q, Hong Y, Ojo O, Jiang Q, Hou YY, et al. The Effect of Low-Carbohydrate Diet on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients.* 2018; 10(6): pii: E661. doi: 10.3390/nu10060661
6. Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, et al. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2015; 102(4): 780-90. doi: 10.3945/ajcn.115.112581
7. Furuya DT, Binsack R, Machado UF. Low ethanol consumption increases insulin sensitivity in Wistar rats. *Braz J Med Biol Res.* 2003; 36(1): 125-30.

УДК 616-056.5: 616.633.455.623

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОЖИРОВОЙ ДИЕТЫ НА РАЗВИТИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У КРЫС

Цапенко П. К., Василенко М. И., Алиев Р. Б., Завгородний Н. О., Козловская М. Г., Топчанюк Л. Я., Сидоренко А. М., Братусь Л. В., Бакуновский А. Н., Портниченко В. И., Портниченко А. Г.

Резюме. Одним из ключевых факторов патогенеза и коррекции метаболического синдрома считают употребление углеводных или липидных метаболических субстратов. Однако исследования влияния

редукционных диет на углеводный и липидный обмен у больных сахарным диабетом 2 типа и экспериментальных животных дают противоречивые результаты.

Целью работы было исследовать краткосрочное влияние высокожировой диеты на развитие инсулинорезистентности и ожирения у крыс. Материалы и методы. У крыс-самцов линии Вистар в возрасте 6 месяцев применяли высокожировую диету с содержанием жира 58% от общей калорийности в течение 4 недель. Инсулинорезистентность определяли с помощью теста толерантности к инсулину (0,5 МЕ/кг инсулина человека короткого действия). Употребление высокожировой диеты в течение 2-4 недель сопровождалось устойчивым ростом показателей гликемии на 16-20% без развития ожирения у опытных животных по сравнению с контрольной группой. Через 2 недели применения высокожировой диеты у животных развивалась стойкая инсулинорезистентность, о чем свидетельствовало отсутствие гипогликемической реакции на введение инсулина в течение 60 мин (P <0,05 по сравнению с контрольной группой). Краткосрочное влияние высокожировой диеты вызывает развитие инсулинорезистентности у крыс, не связанное с наличием ожирения, и может использоваться для исследования соответствующих механизмов развития метаболического синдрома. Динамика развития инсулинорезистентности при высокожировой диеты может свидетельствовать о быстром снижении способности клеток метаболизировать углеводные субстраты и целесообразности применения диет с раздельным использованием энергетических субстратов для уменьшения риска развития диабета 2 типа.

Ключевые слова: высокожировая диета, инсулинорезистентность, ожирение, метаболический синдром.

UDC 616-056.5: 616.633.455.623

Effects of High-Fat Diet on the Development of Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Rats

Tsapenko P. K., Vasylenko M. I., Aliiev R. B., Zavgorodniy M. O., Kozlovska M. G., Topchaniuk L. Ya., Sydorenko A. M., Bratus L. V., Bakunovskyj O. M., Portnichenko V. I., Portnychenko A. G.

Abstract. One of the key factors for the development or correction of metabolic syndrome is the use of carbohydrate or lipid metabolic substrates. However, there have been many conflicting results from clinical trials using different reduction diets in patients with type 2 diabetes, and the impact of such diets on the development of insulin resistance in experimental animal studies. It is important to link the nature and duration of the diet with the development or reduction of certain manifestations of metabolic syndrome.

The purpose of the study was to investigate the effects of short-term using of high-fat diet on the development of insulin resistance and obesity in rats.

Material and methods. High-fat diet was used in Wistar male rats, 6 months of age, by the addition of lard in standard feed to a fat content of 58% of total calories for 4 weeks. The control group was on a standard vivarium diet. Insulin resistance was determined using an insulin tolerance test with 0.005 IU/kg short-acting human insulin. Blood glucose concentration was measured in dynamics using glucose meter OneTouch Select (LifeScan, USA).

Results and discussion. The obtained results showed that two-week intake of the high-fat diet led to an increase in the mean body weight of animals by 6.5% of the initial values. After 4 weeks, the weight gain of rats by 3,5% exceeded that of the control group. Despite the lack of significant weight gain, the use of high-fat diet for 2-4 weeks was accompanied by a steady increase in glycemia by 16-20% in experimental animals compared to control group without the development of obesity. After two-week intake of the high-fat diet, the rats developed persistent insulin resistance, as evidenced by the absence of a hypoglycemic response to insulin administration over 60 min (P <0.05 compared with control).

Conclusion. The short-term action of a high-fat diet causes the development of insulin resistance in rats, which is unrelated to the presence of obesity, and can be used to investigate appropriate mechanisms for the development of metabolic syndrome. The dynamics of insulin resistance appearance during high-fat diet may indicate a rapid decrease in the ability of cells to metabolize carbohydrate substrates, and the feasibility of diets with separate use of energy substrates to reduce the risk of type 2 diabetes.

Keywords: high fat diet, insulin resistance, obesity, metabolic syndrome.

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.

Стаття надійшла 18.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ОГЛЯДИ

DOI: 10.26693/jmbs05.03.445
УДК 796.015.136:796.85

Задорожна О. Р.[1], Бріскін Ю. А.[1], Пітин М. П.[1], Потоп В.[2], Гращенкова Ж. В.[3], Глухов І. Г.[4], Дробот К. В.[4]

ОСОБЛИВОСТІ КОМПЛЕКТУВАННЯ СКЛАДУ УЧАСНИКІВ ІГОР XXXII ОЛІМПІАДИ 2020 У ТОКІО (НА ПРИКЛАДІ СПОРТИВНИХ ЄДИНОБОРСТВ)

[1]Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського, Україна
[2]Ecological University of Bucharest, Romania
[3]Харківська державна академія фізичної культури, Україна
[4]Херсонський державний університет, Україна

ozadorozhna@ukr.net
vladimir_potop@yahoo.com

Стаття присвячена аналізу кваліфікаційних вимог, встановлених міжнародними спортивними федераціями для завоювання спортсменами олімпійських ліцензій для участі в Іграх XXXII Олімпіади у 2020 р. у м. Токіо. Актуальність роботи зумовлена необхідністю модернізації основ управління змагальною діяльністю у спортивних єдиноборствах з урахуванням особливостей комплектування складу учасників Ігор Олімпіад з 1992 р. по сьогодні.

Мета дослідження – проаналізувати чинні кваліфікаційні вимоги, встановлені міжнародними спортивними федераціями для здобуття спортсменами олімпійських ліцензій для участі в Іграх XXXII Олімпіади 2020 р. у м. Токіо (на прикладі спортивних єдиноборств).

Теоретичний аналіз, узагальнення даних літератури та мережі Інтернет дозволили виявити тенденції розвитку сучасних олімпійських спортивних єдиноборств. Документальний метод було використано для аналізу чинних кваліфікаційних вимог, встановлених відповідними міжнародними спортивними федераціями для здобуття спортсменами олімпійських ліцензій для участі в Іграх XXXII Олімпіади 2020 р. у м. Токіо у змаганнях з фехтування, вільної та греко-римської боротьби, дзюдо, тхеквондо, боксу та карате.

Кваліфікаційні вимоги для здобуття спортсменами олімпійських ліцензій у спортивних єдиноборствах встановлюються відповідними міжнародними спортивними федераціями та оприлюднюються за рік-два до чергових Ігор Олімпіади. На підставі цих вимог формується не тільки план підготовки спортсмена чи команди на олімпійський цикл, а й система відбору спортсменів до національної збірної команди країни. Особливості комплектування складу учасників Ігор XXXII Олімпіади 2020 р. у м. Токіо у сучасних спортивних єдиноборствах здебільшого схожі. Основні відмінності між кваліфікаційними вимогами полягають у тривалості олімпійського відбору (від трьох місяців до двох років), приналежності завойованої ліцензії (іменна чи для НОК), кількості видів змагань та формах заліку у них; наявності різних видів рейтингів (світовий, континентальний, олімпійський, особистий, командний).

Ключові слова: спортивні єдиноборства, Ігри Олімпіади, ліцензія, кваліфікація.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР Львівського державного університету фізичної культури «Теоретико-методичні основи управління тренувальним процесом та змагальною діяльністю в олімпійському, професійному та адаптивному спорті», № державної реєстрації 0116U003167.

Вступ. Спортивні єдиноборства є невід'ємною та видовищною складовою частиною програми Ігор

Олімпіад сучасності [1, 2, 3]. Одним з підтверджень цього є збільшення кількості комплектів нагород, які розігрувалися на олімпійській арені у різних видах спортивних єдиноборств упродовж різних періодів, – від 4-10 у 1896-1912 рр. до 54-74 з 1992 р. до сьогодні. Суттєве зростання цієї кількості обумовлене введенням нових олімпійських вагових категорій або зміною діапазону стандартних упродовж останніх п'яти-десяти років, значним розширенням програми змагань для жінок, введенням «змішаних» змагань («MIXED»), включенням до програми нових видів спорту [3, 4, 5]. Так, у програмі Ігор XXXII Олімпіади 2020 р. у м. Токіо вперше з'являться змагання з карате [6, 7].

Іншими тенденціями розвитку сучасних олімпійських спортивних єдиноборств, окрім розширення спортивної програми та видів змагань, є такі: ущільнення міжнародних та національних календарів змагань, трансформація структури та змісту змагальної діяльності відповідно до зміни у правилах змагань (у формулі ведення поєдинків та підрахунку очок, застосування електронного суддівства, введення штрафних санкцій за «пасивне» ведення бою), зростання соціальної значущості перемог на змаганнях різного рівня, не обмежуючись Іграми Олімпіад, підвищення конкуренції на світовій арені та зміна вимог до комплектування складу учасників Ігор Олімпіад [1, 2, 4, 7, 8]. Вище наведене актуалізує необхідність модернізації педагогічного супроводу підготовки національних збірних команд країн з урахуванням специфіки сучасних кваліфікаційних вимог, встановлених міжнародними спортивними федераціями для здобуття спортсменами олімпійських ліцензій.

Мета дослідження – проаналізувати чинні кваліфікаційні вимоги, встановлені міжнародними спортивними федераціями для здобуття спортсменами олімпійських ліцензій для участі в Іграх XXXII Олімпіади 2020 р. у м. Токіо (на прикладі спортивних єдиноборств).

Матеріал та методи дослідження. Теоретичний аналіз, узагальнення даних літератури та мережі Інтернет, документальний метод дозволили виявити тенденції розвитку сучасних олімпійських спортивних єдиноборств та проаналізувати кваліфікаційні вимоги, встановлені міжнародними спортивними федераціями для здобуття спортсменами олімпійських ліцензій для участі в Іграх XXXII Олімпіади 2020 р. у м. Токіо.

Результати дослідження. Кваліфікаційні вимоги для здобуття спортсменами олімпійських ліцензій у спортивних єдиноборствах встановлюються відповідними міжнародними спортивними федераціями (МСФ) та розміщуються у вільному доступі за один-два роки до чергових Ігор Олімпіади [9, 10, 11]. На підставі цих вимог формується не тільки план підготовки, а й система відбору спортсменів до національної збірної команди країни (включення до складу останньої дає спортсменові змогу виступати на чемпіонатах світу, континентальних змаганнях та інших кваліфікаційних турнірах) [12, 13, 14].

Специфіка завоювання ліцензій у різних видах єдиноборств залежить від кількості видів змагань, представлених у програмі Ігор Олімпіади, та від форми заліку (особисті, командні, змішані). Тому в одному виді спорту можуть розігруватися як іменні ліцензії, так і ліцензії для НОК. Одним з таких прикладів є кваліфікаційні вимоги у фехтуванні. На Іграх XXXII Олімпіади 2020 р. у м. Токіо буде розіграно 12 комплектів нагород – по шість в особистому та командному заліках. Кваліфікаційні вимоги передбачають завоювання ліцензій у складі команди (ліцензія для НОК), а ті спортсмени, які не змогли цього зробити, можуть здобути іменну [10].

Складність систем олімпійського відбору у різних видах єдиноборств полягає у застосуванні різних формул, відповідно до яких визначається кількісний склад учасників Ігор Олімпіади. Під «формулою» розуміємо розподіл кількості квот (максимальної кількості олімпійських ліцензій) з урахуванням різних критеріїв. Олімпійський відбір проходить у кілька етапів (переважно їх два або три). Завоювання олімпійської ліцензії можливе двома способами – шляхом «прямої» кваліфікації та через серію кваліфікаційних турнірів. У першому випадку відбір спортсменів здійснюється за світовим або олімпійським рейтингом відповідно до кількості очок, набраних упродовж олімпійського відбору (тривалість відбору визначають МСФ). Такий спосіб характерний для дзюдо, де «напряму» можуть кваліфікуватися топ-18 спортсменів у кожній ваговій категорії. При цьому рейтинг формується не на основі очок, здобутих на усіх змаганнях під час олімпійського відбору, а на підставі п'яти кращих результатів, продемонстрованих спортсменом за два роки, а також шостого результату, продемонстрованого на континентальному чемпіонаті або на підсумковому турнірі року – Серії Мастерс. Ті спортсмени, яким не вдалося здобути ліцензію «напряму», можуть зробити це за допомогою додаткового рейтингу, який використовується виключно для олімпійського відбору. Цей рейтинг є загальним для чоловіків та жінок та для усіх вагових категорій. Здобути ліцензію можуть спортсмени, які набрали найбільшу кількість очок, однак при цьому для кожного континенту встановлена квота (максимальна кількість учасників) [11].

Завоювання ліцензії через серію кваліфікаційних турнірів можливе у спортивній боротьбі та

боксі [9]. Ці турніри можна умовно розділити на світові (чемпіонат світу у спортивній боротьбі), континентальні (ті, які проводяться для відбору спортсменів на кожному континенті) та «турніри останньої надії» (у них можуть взяти участь тільки спортсмени-представники НОК, яким не вдалося кваліфікуватися за підсумками світових або континентальних турнірів у певних вагових категоріях). У фехтуванні, тхеквондо та карате система олімпійського відбору передбачає можливість здобуття ліцензії спочатку через світовий рейтинг, а якщо це не вдалося, через «турнір останньої надії» [10, 12, 13, 14].

Ще одна особливість олімпійського відбору полягає у тому, що кількість та межі олімпійських вагових категорій можуть відрізнятися від стандартних, затверджених відповідними МСФ. Наприклад, у боксі відповідно до ініційованої програми гендерної рівності МОК, було затверджено нові категорії, представлені на Іграх XXXII Олімпіади 2020 р. у м. Токіо. У жіночому боксі кількість вагових категорій була збільшена з трьох до п'яти, у чоловічому, навпаки, зменшена з десяти до восьми [9]. У карате і для чоловіків, і для жінок передбачено об'єднання вагових категорій – замість шести, затверджених WKF (Всесвітньою федерацією карате), у програмі Ігор XXXII Олімпіади представлено по три [13, 14].

Обговорення отриманих результатів. Порівняння кваліфікаційних вимог, затверджених МСФ з різних видів єдиноборств для комплектування складу учасників Ігор XXXII Олімпіади 2020 р. у м. Токіо, дало змогу виявити спільні та відмінні риси. Спільні риси включають такі: можливість участі тільки одного спортсмена або команди у виді змагань; наявність складної системи відбору, що включає два-три етапи та різну кількість кваліфікаційних змагань різного рангу, у тому числі «турнір останньої надії» (у ньому можуть брати участь тільки спортсмени від НОК, які ще не здобули ліцензій); наявність спеціальної квоти, яка передбачає надання ліцензій спортсменам за рішенням Тристоронньої комісії на підставі заявок, надісланих НОК до МОК (Wild card invitation places); можливість перерозподілу невикористаних квот у випадку їх невчасного підтвердження НОК або відмови останнього від вже здобутих ліцензій; збільшення або зменшення кількості вагових категорій шляхом об'єднання стандартних, затверджених відповідними МСФ для участі у змаганнях в офіційному міжнародному календарі, або зміни їх меж виключно для представлення у програмі Ігор Олімпіад.

Серед відмінних рис наявні такі: тривалість олімпійського відбору (від трьох місяців до двох років); приналежність завойованої ліцензії (іменна чи для НОК); кількість видів змагань та форма заліку у них; наявність різних рейтингів – світового особистого (відображає кількість очок, набраних спортсменом у черговому сезоні за підсумками офіційних змагань відповідно до міжнародного календаря), світового командного (відображає кількість очок, набраних командою у черговому сезоні за підсумками офіційних змагань відповідно до міжнародного календаря), олімпійського (сформованого на підставі світового, але з урахуванням здобутків спортсмена чи команди на змаганнях, які мають статус кваліфікаційних), континентального.

Висновки. Аналіз науково-методичної літератури з підготовки спортсменів у сучасних спортивних єдиноборств вказує на необхідність модернізації основ управління змагальною діяльністю у спортивних єдиноборствах з урахуванням особливостей комплектування складу учасників Ігор Олімпіад з 1992 р. по сьогодні.

Кваліфікаційні вимоги для здобуття спортсменами олімпійських ліцензій у спортивних єдиноборствах встановлюються відповідними міжнародними спортивними федераціями. На підставі цих вимог формується не тільки план підготовки спортсмена чи команди на олімпійський цикл, а й система відбору спортсменів до національної збірної команди країни.

Особливості комплектування складу учасників Ігор Олімпіад у сучасних спортивних єдиноборствах здебільшого схожі. Основні відмінності полягають у тривалості олімпійського відбору, приналежності завойованої ліцензії (іменна чи для НОК), кількості видів змагань та формах заліку у них, наявності різних видів рейтингів.

Перспективи подальших досліджень передбачають аналіз тенденцій розвитку сучасних олімпійських спортивних єдиноборств.

References

1. Platonov VN. The system of preparation of athletes in the Olympic sport. *General theory and its practical applications: the textbook [for trainers]*. In 2 books. Kiev: Olympus Lit; 2015. Book 1: 350-400. [Russian]
2. Calmet M, Pierantozzi E, Sterkowicz S, Takito MY, Franchini E. Judo rules: searching for a wind of changes. *International Journal of Performance Analysis in Sport.* 2017; 17(6). doi: 10.1080/24748668.2017.1405612
3. Prystupa Ye, Briskin Yu, Palatnyy A, Pityn M. Development and formation of martial arts in the programs of the Olympics of the present. *Physical activity, health and sports*. 2017; 1(27): 3-19. [Ukrainian]

4. Cynarski WJ, Lee-Barron J. Philosophies of martial arts and their pedagogical consequences. *Ido Movement for Culture. Journal of Martial Arts Anthropology*. 2014; 14(1): 11-9. [Polish]. doi: 10.14589/ido.14.1.2
5. Johnson JA, Ha P. Elucidating pedagogical objectives for combat systems, martial arts, and combat sports. *Ido Movement for Culture. Journal of Martial Arts Anthropology*. 2015; 15(4): 65-74. doi: 10.14589/ido.15.4.9
6. Oh HJ. Taekwondo Instructional and Assessment Strategies in Authentic Settings. *Journal of Physical Education, Recreation & Dance*. 2014; 85(1): 36-42. doi: 10.1080/07303084.2014.857552
7. Jean-Marie S. The Olympic Games in Beijing. Strategy and Technique. *Escrime*. 2008; 4: 19–28.
8. Olympic Programme [Internet]. Available from: https://stillmed.olympic.org/media/Document%20Library/OlympicOrg/Games/Summer-Games/Games-Tokyo-2020-Olympic-Games/Programme-Tokyo2020-EN.pdf#_ga=2.156273595.1481418059.1578650946-692279225.1562334957. Access date: 10.01.2020.
9. Boxing. Qualification system – Games of the XXXII Olympiad – Tokyo 2020. [Internet]. Available from: https://www.olympic.org/-/media/Document%20Library/OlympicOrg/News/2019/06/ANNEX-1-Tokyo-2020-Qualification-System-Boxing.pdf//. Access date: 10.01.2020.
10. Fencing. Qualification system – Games of the XXXII Olympiad – Tokyo 2020. [Internet]. Available from: http://www.pzszerm.pl/static/domain/files/others/136/136/13693_10._tokyo_2020_-_qualification_system_-_fencing_-_ang.pdf. Access date: 10.01.2020.
11. Judo. Qualification system – Games of the XXXII Olympiad – Tokyo 2020. [Internet]. Available from: https://www.ijf.org/news/show/696. Access date: 10.01.2020.
12. Taekwondo. Qualification system – Games of the XXXII Olympiad – Tokyo 2020. [Internet]. Available from: https://cdn.dosb.de/user_upload/Olympische_Spiele/Tokio_2020/internationale_Qualifikationskriterien/WT_-_Taekwondo_20191122.pdf. Access date: 10.01.2020.
13. World karate federation (WKF). Qualification system – Games of the XXXII Olympiad – Tokyo 2020. [Internet]. Available from: https://karate.ua/media/68494d05-f77e-4b94-b9a3-48f6acdba06f.pdf. Access date: 15.01.2020.
14. WKF World Ranking Rules (October 2019). [Internet]. Available from: https://www.wkf.net/pdf/updated-_wkf-world-ranking-rules-2019_october2019_approvedbyec-pdf-eng.pdf/. Access date: 15.01.2020.

УДК 796.015.136:796.85

ОСОБЕННОСТИ КОМПЛЕКТОВАНИЯ СОСТАВА УЧАСТНИКОВ ИГР XXXII ОЛИМПИАДЫ 2020 г. В г. ТОКИО (НА ПРИМЕРЕ СПОРТИВНЫХ ЕДИНОБОРСТВ)

Задорожная О. Р., Брискин Ю. А., Питын М. П., Потоп В., Гращенкова Ж. В., Глухов И. Г., Дробот К. В.

Резюме. Статья посвящена анализу квалификационных требований, установленных международными спортивными федерациями для завоевания спортсменами олимпийских лицензий для участия в Играх XXXII Олимпиады в 2020 г. в г. Токио. Актуальность работы обусловлена необходимостью модернизации основ управления соревновательной деятельностью в спортивных единоборствах с учетом особенностей комплектования состава участников Игр Олимпиад с 1992 г. до сегодня.

Цель исследования - проанализировать действующие квалификационные требования, установленные международными спортивными федерациями для получения спортсменами олимпийских лицензий для участия в Играх XXXII Олимпиады 2020 г. в г. Токио (на примере спортивных единоборств).

Теоретический анализ, обобщение данных литературы и сети Интернет позволили выявить тенденции развития современных олимпийских спортивных единоборств. Документальный метод был использован для анализа действующих квалификационных требований, установленных соответствующими международными спортивными федерациями для получения спортсменами олимпийских лицензий для участия в Играх XXXII Олимпиады 2020 г. в г. Токио в соревнованиях по фехтованию, вольной и греко-римской борьбе, дзюдо, тхэквондо, боксу и каратэ.

Квалификационные требования для получения спортсменами олимпийских лицензий в спортивных единоборствах устанавливаются соответствующими международными спортивными федерациями и обнародуются за год-два до очередных Игр Олимпиады. На основании этих требований формируется не только план подготовки спортсмена или команды на олимпийский цикл, но и система отбора спортсменов в сборную команду страны. Особенности комплектования состава участников Игр XXXII Олимпиады 2020 г. в г. Токио в современных спортивных единоборствах в основном похожи. Основные различия между квалификационными требованиями заключаются в длительности олимпийского отбора (от трех месяцев до двух лет), принадлежности завоеванной лицензии (именная или для НОК), количества видов соревнований и формах зачета в них; наличии различных видов рейтингов (мировой, континентальный, олимпийский, личный, командный).

Ключевые слова: спортивные единоборства, Игры Олимпиады, лицензия, квалификация.

UDC 796.015.136:796.85

Peculiarities of Participants' Composition for Games of the XXIII Olympiad 2020 in Tokyo (on the Example of Martial Arts)

Zadorozhna O., Briskin Yu., Pityn M., Potop V., Grashchenkova Zh. V., Hlukhov I., Drobot K.

Abstract. The article presents the analysis of qualification requirements established by international sports federations for the athletes to win Olympic licenses for participation in the Games of the XXII Olympiad 2020 in Tokyo. The relevance of the work is due to the need to modernize the fundamentals of managing competitive activity in martial arts, taking into account the peculiarities of recruiting the participants of the Olympics Games from 1992 to today.

The purpose of the study was to analyze the existing qualification requirements established by international sports federations for athletes to obtain Olympic licenses for participation in the Games of the XXII Olympiad 2020 in Tokyo (on example of martial arts).

Material and methods. Theoretical analysis, synthesis of literature and the Internet have revealed trends in the development of modern Olympic martial arts. The documentary method was used to analyze the existing qualification requirements established by the relevant international sports federations for the athletes to obtain Olympic licenses for participation in the Games of the XXII Olympiad 2020 in Tokyo in fencing, freestyle and Greco-Roman wrestling, judo, taekwondo, boxing and karate.

Conclusion. Qualification requirements for athletes to obtain Olympic licenses in martial arts are established by the relevant international sports federations and made public one or two years before the next Olympics. Based on these requirements, not only a plan for training an athlete or team for the Olympic cycle is formed, but also a system for selecting athletes for the national team of the country. Peculiarities of recruiting the participants of the Games of the XXXII Olympiad 2020 in Tokyo in modern martial arts are basically similar and consist in complicated system of selection; different formulas to quota allocation between NOCs, continents (or special zones), events and sportsmen; possibility to confirm or deny the obtained qualification quota by NOC's decision; opportunity to get Wild card by decision of Tripartite Commission; extension or quantity reduction of weight categories (appearance of Olympic categories which are different from standard). The main differences between qualification requirements are the duration of the Olympic selection (from three months to two years), the ownership of the license won (registered or for the NOCs), the number of types of competitions and the forms of offset in them (individual, team or mixed; the availability of various types of ratings (world, continental, Olympic, personal, team).

Keywords: martial arts, Olympics, license, qualification.

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.

Стаття надійшла 27.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПІДГОТОВКИ СПОРТСМЕНІВ

DOI: 10.26693/jmbs05.03.450
УДК 615.825.4

Дерябкіна Т. В., Колодяжна Т. П., Нагорний П. В.

ЗАСТОСУВАННЯ КАРДІО ВПРАВ НА ЗАНЯТТЯХ З ФІЗИЧНОЇ КУЛЬТУРИ ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ АДАПТИВНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Національний університет «Чернігівська політехніка», Чернігів, Україна

inn5665@gmail.com

Метою дослідження було дослідження змісту сучасних занять з дисципліни «фізична культура» на рівні загальної середньої освіти та його модернізація в контексті покращення адаптивних можливостей серцево-судинної системи.

Методи дослідження – теоретичний аналіз спеціальної науково-методичної літератури, функціональна проба Руф`є для визначення рівня адаптивних можливостей серцево-судинної системи, методи математичної статистики. Дослідження проводилися з 23.11.2017 по 27.05.2018 на базі загальноосвітньої школи №19 I-III ступенів м. Чернігова (ЗНЗ №19). В дослідженні приймали участь 80 учнів 11-х класів ЗНЗ №19. Всі учні належать до основної медичної групи, дали письмову згоду на проведення дослідження.

Було запропоновано підвищити частку кардіо-вправ протягом одного заняття та диференціювати вправи за рівнем фізичної підготовки. Вправи було підібрано таким чином, щоб вони по можливості задіювали всі групи м'язів. Для початкового та середнього рівнів виконання кожної вправи тривало 30 секунд, потім 15 секунд – перерва. Для високого рівня виконання вправи тривало 40 секунд, відпочинок – 20 секунд. Вправи поділені на комплекси (групи). Кожний з комплексів повторюється два рази, і після кожного виконання триває відпочинок 1 хвилина. Учасників було поділено на експериментальну та контрольну групи. В кожній групі учнів було розподілено на 3 категорії за рівнем фізичної підготовки. Відповідно до категорії пропонувалися вправи різної складності. Всі учні виконали пробу Руф`є на початку проведення дослідження та наприкінці.

В експериментальній групі показник достовірності виявився меншим за критичне значення (0,05), а це, в свою чергу, свідчить про значимість змін, які виникли при використанні нової моделі змісту проведення занять. При цьому в контрольній групі показник достовірності значно перевищував критичне значення. Тому можемо вважати, що використання кардіо-вправ свідчить про достатній рівень ефективності використання нової моделі змісту проведення занять.

Таким чином, продемонстрована ефективність застосування кардіо-вправ на заняттях з фізичної культури з розподілом учасників на групи за рівнем фізичної підготовки для покращення адаптивних можливостей серцево-судинної системи. Розглянуто можливі варіанти поєднання вправ кардіо-спрямованості та звичайних і силових вправ.

Ключові слова: кардіо-вправи, шкільні заняття, учні, адаптивні можливості, серцево-судинна система, індекс Руф`є.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження було ініціативним.

Вступ. У сучасній освіті на різних ланках (дошкільна, середня, вища освіта) важливу нормативну частину посідають заняття з фізичної культури. Їх основне призначення полягає у:

- розвитку та вдосконаленні фізіологічних систем організму людини;
- забезпеченні належного рівня загальної фізичної підготовки;

- створенні цілісного представлення про місце та призначення фізичної підготовки в житті людини;
- отриманні практичних навичок, необхідних для подальшого самостійного регулярного виконання фізичних вправ;
- формуванні свідомої потреби до здорового способу життя;
- прищепленні любові до фізичного виховання та спорту;
- формуванні дисциплінованості, цілеспрямованості та інших подібних якостей, необхідних для гармонійного соціального та особистісного розвитку.

Зважаючи на перше призначення занять з фізичної культури, важливим елементом цих занять є розвиток серцево-судинної системи, який можна оцінювати за цілим спектром параметрів. Одним з найважливіших серед них є адаптивні можливості серцево-судинної системи, які можна оцінити за індексом Руф`є. Але, на думку деяких вчених [2-3, 5-6, 10-11], сучасні заняття з фізичної культури мають недостатнє корисне кардіо-навантаження. Тому підвищення кардіо-ефективності занять з фізичної культури є надзвичайно актуальним питанням.

До проблематики навчального плану дисципліни «фізичне виховання» зверталось багато провідних вчених [2-7, 10-13]. Водночас дослідження ефективності впровадження кардіо-вправ у навчальний процес не входило до наукової сфери діяльності вище зазначених вчених. Тому, на нашу думку, дослідження ефективності застосування кардіо-вправ на заняттях з фізичної культури є перспективним напрямком досліджень.

Було поставлено наступне завдання: модернізувати зміст занять з фізичної культури таким чином, щоб посилити корисне кардіо-навантаження на учня, та провести дослідження, яке доведе ефективність розробленої модернізації заняття з фізичної культури.

Мета дослідження. Розробити та дослідити ефективність використання нової моделі змісту проведення занять з фізичної культури, яка передбачає підвищення питомої кількості кардіо-навантажень та покращення адаптивних можливостей серцево-судинної системи.

Матеріал та методи дослідження. Для вирішення завдань наукового дослідження використовувалися такі методи: аналіз наукової і спеціальної літератури, функціональна проба Руф`є для визначення рівня адаптивних можливостей серцево-судинної системи, методи математичної статистики.

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 дослідження підписували форму «Добровільної інформованої згоди учасника на участь у дослідженні».

В дослідженні взяли участь 80 учнів 11-х класів загальноосвітньої школи №19 м. Чернігова. Серед учасників 42 особи жіночої статі та 38 осіб чоловічої статі. Середній вік учасників дослідження склав 16,8±0,8 років. Усі 80 учнів належать до основної медичної групи. Ці учні виконали пробу Руф`є. Відповідно до цього учнів було поділено на 3 категорії навантаження: менше 6 балів за індексом Руф`є були включені у категорію з високим рівнем фізичної підготовки (1 категорію), від 6 до 9 балів за індексом Руф`є були включені у категорію із середнім рівнем фізичної підготовки (2 категорію), більше 9 балів за індексом Руф`є були включені у категорію із початковим рівнем фізичної підготовки (3 категорію). Всіх учнів також було розподілено на 2 групи: основну та контрольну. Розподіл здійснювався таким чином, щоб отримані групи були приблизно рівні за кількістю та здібностями (**рис. 1**). В утворену контрольну групу було визначено 40 учнів, які продовжували виконувати вправи за стандартною програмою.

Рис. 1. Розподіл учнів в експериментальній та контрольній групах

Учні експериментальної групи займалися 2 рази на тиждень в спортивному залі загальноосвітньої школи №19. Заняття було доповнене мультимедійною демонстрацією послідовності вправ з музичним супроводом. Мультимедійний супровід здійснювався за допомогою планшетного девайсу Lenovo YOGA Tablet 3 Pro.

Заняття вправами проходили з 23.11.2017 по 27.05.2018. Виконання вправ контролювалося дослідниками та вчителями фізичної культури. На заняттях була присутня шкільна медсестра. Після завершення проведення вправ учні знов виконали пробу Руф'є. Отримані дані були статистично оброблені та проаналізовані.

Для занять були обрані диференційовані за рівнем підготовки моделі кардіо-навантажень.

Основою для формування послідовності фізичних вправ виступили аматорські моделі кардіотренувань, які можна зустріти у мережі Internet. Для початкового та середнього рівнів виконання кожної вправи триває 30 секунд, потім 15 секунд – перерва. Для високого рівня виконання вправи триває 40 секунд, відпочинок – 20 секунд. Вправи поділені на комплекси (групи). Кожний з комплексів повторюється два рази, і після кожного виконання триває відпочинок 1 хвилина. Вправи обиралися таким чином, щоб, по можливості, задіяти всі групи м'язів. Наведемо диференційований за рівнем підготовки перелік вправ.

Набір вправ для початкового рівня:

1. *Комплекс №1.* Ходьба зі згинанням ніг, підйом колін до грудей, бокс, розведення ніг в планці.
2. *Комплекс №2.* Розведення рук і ніг, підтягування колін, удар ногою вбік з дотиком до підлоги, полегшене берпі.
3. *Комплекс №3*. «Ковзаняр» - удар ногою вперед і назад, ходьба руками зі стойки, спринтер.

Набір вправ для середнього рівня:

1. *Комплекс №1.* Стрибки з розведенням рук і ніг, біг із сторони в сторону, присідання з вистрибуванням, бокс, стрибки в планці з розведенням ніг, дотик ніг в зворотній планці, біг зі згинанням ніг.
2. *Комплекс №2.* Стрибок в широкий присід, ковзаняр, пліометричний боковий випад, ножиці, ходьба в планку, біг з високим підніманням стегна, удар ногою вперед і назад.

Набір вправ для високого рівня:

1. *Комплекс №1.* Стрибки на 180 градусів, горизонтальний біг, сумо-присідання з виплигуванням, стрибок в планці, стрибки в сторону, берпі.
2. *Комплекс №2.* Стрибки у випадах, біг з високим підніманням стегна, віджимання + удар стопами, скелелаз, стрибки з розведенням рук і ніг, стрибки зіркою.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою W-критерію Вілкоксона. Розраховано емпіричне p_e для обох груп та порівняно з $p_{kr} = 0,05$: для експериментальної групи – $p_e = 0,002172$; для контрольної групи – $p_e = 0,720540$.

Результати дослідження та їх обговорення. Отримані дані було проаналізовано за допомогою програми MS Office Excel. Спочатку наведемо отримані середні значення індексу Руф'є в обох групах за категоріями (**табл. 1, 2**).

Таблиця 1 – Середнє значення індексу Руф`є до та після проведення дослідження в експериментальній групі

Категорії	До експерименту	Після експерименту
1 категорія	3,40	3,20
2 категорія	7,45	6,78
3 категорія	10,96	10,22

Таблиця 2 – Середнє значення індексу Руф`є до та після проведення дослідження в контрольній групі

Категорії	До експерименту	Після експерименту
1 категорія	3,53	3,57
2 категорія	7,49	7,44
3 категорія	12,13	12,09

В експериментальній групі показник достовірності менший за $p_{kr} = 0,05$, що свідчить про значущість змін, що відбулись при використанні нової моделі змісту проведення занять. Водночас у контрольній групі даний показник є більшим за $p_{kr} = 0,05$. Тому можемо вважати, що застосування кардіо-вправ свідчить про достатній рівень ефективності застосування нової моделі змісту проведення занять.

Було розраховано абсолютну та відносну зміни індексу Руф'є для експериментальної групи (**табл. 3**).

Таблиця 3 – Зміна індексу Руф`є після проведення дослідження в експериментальній групі

Категорії	Абсолютне значення	Відносне значення
1 категорія	0,20	5,9%
2 категорія	0,67	9%
3 категорія	0,74	6,8%

Для узагальнення результатів дослідження були вивчені окремі зміни індексу Руф'є у кожній категорії експериментальної групи, а саме відносні значення, оскільки аналіз абсолютних значень може дати викривлений результат.

Встановлено, що найбільша відносна зміна індексу Руф'є спостерігається у 2-й категорії, а найменша – у 1-й. Це можна пояснити тим, що в учнів 1-ї категорії (з низькими значеннями індексу Руф'є) серцева система перебуває на високому рівні підготовки і тому для тих самих змін потребує більшої інтенсивності та тривалості занять. Протилежна ситуація спостерігається в 3-й категорії. Серцева система в таких учнів перебуває на низькому рівні підготовки і тому період занять кардіо-вправами для них має бути більш тривалим. Слід також враховувати, що для учнів 3-ї категорії був підібраний спрощений перелік вправ, що також могло відобразитися на отриманій відносній зміні. Найкращий результат продемонстрували учні 2-ї категорії. Це можна пояснити тим, що в цих учнів серцева система має ще значний потенціал для розвитку, але і не перебуває на надто низькому рівні. Тому заняття кардіо-вправами учнів 2-ї категорії призвели до найбільшої відносної зміни.

Наявність позитивних змін по кожній конкретній категорії підтверджує доцільність розподілу загальної групи на категорії за станом серцево-судинної

системи (в якості показнику можна обрати індекс Руф`є). В такому разі в кожного учня показник серцевого пульсу під час занять перебуває в аеробній зоні, і тому такі заняття матимуть найбільшу користь.

Ефективність застосування кардіо-вправ на заняттях з фізичного виховання доводиться не лише в даній роботі. Схожі результати отримали Романчук О. В. [4], Кібальник О. Я. [6], Амурская О. В. [13], Гільфанова Є. К. [14], Шутова Т. Н. [15]. Але дане дослідження вирізняється структурованим переліком вправ, поділеним на комплекси, та диференційованим за навантаженням. Комплекси вправ даного дослідження сформовані таким чином, щоб активізувати роботу різних груп м'язів. Структурування вправ дозволило формувати групи учнів за рівнем фізичної підготовки, що має більшу ефективність при застосуванні.

Запропонована модель має найбільшу користь для учнів старших класів. Для учнів молодших класів слід обирати простіші вправи.

Але якщо доцільність збільшення частки кардіо-вправ на заняттях з фізичної культури доведена у проведеному дослідженні, то питання чіткої пропорції між різнотипними вправами залишається нерозглянутим.

Окрім того важливою складовою заняття з фізичної культури є спортивні ігри. Тому доцільним є застосування на заняттях таких варіантів компонування різнотипних вправ для збільшення частки кардіо-вправ, як:

- рівномірний розподіл часу на кардіо-вправи та вправи загальної й силової підготовки (по 10-15 хвилин), а інший час залишати на розминку та спортивні ігри;
- відведення на кожному занятті деякого часу на кардіо-вправи (наприклад 20 хвилин), а інший час чергувати на різних заняттях, або вправи загальної та силової підготовки, або спортивні ігри.

Враховуючи приблизно один віковий рівень учнів старших класів та студентів молодших курсів, можна висловити припущення про доцільність застосування кардіо-вправ також на заняттях з фізичного виховання у ВНЗ. Тривалість заняття у ВНЗ становить 1 годину 20 хвилин, що значно полегшує розподіл часу на різнотипні вправи. Але припущення про ефективне застосування кардіо-вправ на заняттях з фізичної культури у ВНЗ є гіпотетичним і, відповідно, потребує подальшого дослідження.

Висновки

1. Розроблено нову модель змісту занять з фізичної культури у середній ланці освіти, яка передбачає корисне навантаження на серцево-судинну систему з метою розвитку її витривалості та адаптивних можливостей.
2. Розроблено схему дослідження, яке передбачає доведення доцільності застосування кардіо-вправ на заняттях з фізичної культури.
3. Статистично доведено ефективність застосування кардіо-вправ на заняттях з фізичної культури. Доведено, що використання розробленої моделі змісту занять з фізичної культури призводить до підвищення адаптивних можливостей серцевої системи.

Перспективи подальших досліджень. Подальші напрями досліджень будуть спрямовані на проблему визначення чіткої пропорції між різнотипними вправами на заняттях з фізичної культури, а також доцільність застосування кардіо-вправ на заняттях з фізичного виховання у ЗВО.

References

1. Zanevskyi IP. Proba Ruf'ye yak metod diahnostyky funktsionalnoho stanu sertsevo-sudynnoi systemy ditey shkilnoho viku [Ruffier test as a method of diagnostics of the functional state of the cardiovascular system of school children]. *Sportyvna nauka Ukrainy*. 2011; 3: 1-23. [Ukrainian]
2. Yaremko YeO. *Fiziolohiya sportu ta fizychnykh vprav* [Physiology of Sport and Exercise]. Vyd 2-he, dooprats i dopov. L: LDUFK; 2010. 179 s. [Ukrainian]
3. Volovyk NI. *Suchasni prohramy ozdorovchoho fitnesu* [Modern Wellness Fitness Programs]. Kyiv: Vyd-vo NPU imeni MP Drahomanova; 2015. 48 s. [Ukrainian]
4. Romanchuk O, Pidsadochna O, Melnyk O. Diahnostyka fizychnoho stanu studentok, yaki zaymayutsya fitnesom [Diagnosis of fitness of female students engaged in fitness]. *Problemy aktyvizatsiyi rekreatsiyno-ozdorovchoi diyalnosti naselennya: materialy Kh Vseukr nauk-prakt konf z mizhnar uchastyu. Lviv, 12-13 trav. 2016*. 2016: 152-6. [Ukrainian]
5. Synytsya SV, Shesterova LYe. *Ozdorovcha aerobika. Sportyvno-pedahohichne vdoskonalennya* [Wellness aerobics. Sports and pedagogical improvement]. Poltava; 2010. 260 s. [Ukrainian]
6. Kibalnyk OYa. *Zastosuvannya fitnes-tekhnolohiyi dlya pidvyshchennya rukhovoi aktyvnosti ta fizychnoi pidhotovlenosti pidlitkiv* [Use of fitness technology to increase physical activity and fitness of teenagers]. Abstr. PhDr. (Physical Ed&Sport.). Lviv; 2008. 22 s. [Ukrainian]
7. Vasenko NV. Dynamika stanu fizychnoho zdorov'ya ta fizychnoi pidhotovlenosti studentiv [Dynamics of physical health and physical fitness of students]. *Teoriya i praktyka fizychnoi kultury* . 2008; 5: 91-2. [Ukrainian]
8. Astashenko OI. *Spasatelnyy krug dlya serdtsa. Kardiouprazhneniya* [Lifebuoy for the heart. Cardio Exercises]. M: Vektor; 2007. 112 s. [Russian]

9. Veyder S. *Kardiotrenirovka. Spravochnik-putevoditel dlya nachinayushchikh* [Cardio training. Beginner's Guide]. Feniks; 2007. 166 s. [Russian]
10. Firsin SA. Puti modernizatsii fizicheskogo vospitaniya v obshcheobrazovatelnykh shkolakh [Ways of modernization of physical education in secondary schools]. *Nauchno-tekhnicheskiy zhurnal «Uchenye zapiski»*. 2014; 11(117). [Russian]
11. Lyakh VI, Levushkin SP, Sonkin VD. Mirovye tendentsii razvitiya sistemy fizicheskogo vospitaniya v obshcheobrazovatelnoy shkole [World trends in the development of physical education in a comprehensive school]. *Nauka i sport: sovremennye tendentsii*. 2019; 22(1): 12-9. [Russian]
12. Antonenko MN, Zotin VV, Galyga KO. Krossfit kak sredstvo povysheniya effektivnosti protsessa fizicheskogo vospitaniya v vuzakh [CrossFit as a means of increasing the efficiency of the process of physical education in universities]. *Alleya nauki* . 2017; 9: 823-5. [Russian]
13. Amurskaya OV, Strelkova YaA, Prokopenko AV. *Gimnastika v sisteme fizicheskogo vospitaniya obrazovatelnykh uchrezhdeniy* [Gymnastics in the system of physical education of educational institutions]. Belgorod: OGAOU DPO «BelIRO»; 2020. 112 s. [Russian]
14. Gilfanova EK. *Ozdorovitelnaya fitnes-yoga v fizicheskom vospitanii studentov spetsialnykh meditsinskikh grupp vuzov* [Improving fitness yoga in the physical education of students of special medical groups of universities]. Abstr. PhDr. (Ped.). Ulan-Ude; 2011. 24 s. [Russian]
15. Shutova TN. Klassifikatsiya fitnes-programm i tekhnologiy, ikh primenenie v fizicheskom vospitanii studentov [Classification of fitness programs and technologies, their application in the physical education of students]. *Izvestiya Tulskogo gosudarstvennogo universiteta. Fizicheskaya kultura. Sport*. 2017; 2: 116-22. [Russian]

УДК 615.825.4

ПРИМЕНЕНИЕ КАРДИО УПРАЖНЕНИЙ НА ЗАНЯТИЯХ ПО ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЕ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ АДАПТИВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Дерябкина Т. В., Колодяжная Т. П., Нагорный П. В.

Резюме. *Целью исследования* было изучение современного состояния занятий по дисциплине «физическая культура» среднего звена образования и их модернизация в контексте улучшения адаптивных возможностей сердечно-сосудистой системы.

Методы исследования – теоретический анализ специальной научно-методической литературы, функциональная проба Руфье для определения уровня адаптивных возможностей сердечно-сосудистой системы, методы математической статистики. Исследования проводились с 23.11.2017 по 27.05.2018 на базе СОШ №19 г. Чернигова. В исследовании принимали участие 80 учеников 11-х классов СОШ №19, относящиеся к основной медицинской группе.

Было предложено повысить долю кардио-упражнений в течение одного занятия и дифференцировать упражнения по уровню физической подготовки. Упражнения были подобраны таким образом, чтобы они по возможности задействовали все группы мышц. Участники были разделены на экспериментальную и контрольную группы. В каждой группе ученики были распределены на 3 категории в зависимости от уровня физической подготовки. В зависимости от категории предлагались упражнения различной сложности. Для начального и среднего уровней выполнение каждого упражнения длилось 30 секунд, потом 15 секунд – перерыв. Для высокого уровня выполнение каждого упражнения длилось 40 секунд, 20 секунд – отдых. Упражнения были разделены на комплексы (группы). Каждый из комплексов повторяется два раза и после каждого выполнения следует отдых длительностью 1 минута. Все ученики выполнили пробу Руфье в начале проведения исследования и в конце. На основании статистически проанализированных данных сделан вывод о положительных изменениях адаптивных возможностей сердечно-сосудистой системы учащихся экспериментальной группы.

В экспериментальной группе показатель достоверности меньше критического значения (0,05), что свидетельствует о значимости произошедших изменений при использовании новой модели проведения занятий. При этом в контрольной группе показатель достоверности значительно превышает критическое значение. Таким образом, изучение применения кардио-упражнений позволило утверждать про достаточный уровень эффективности использования новой модели содержания проведения занять.

Таким образом, продемонстрирована эффективность применения кардио-упражнений на занятиях по физической культуре с распределением участников на группы по уровню физической подготовки для улучшения адаптивных возможностей сердечно-сосудистой системы. Рассмотрены возможные варианты сочетания упражнений кардио-направленности с обычными и силовыми упражнениями.

Ключевые слова: кардио-упражнения, школьные занятия, ученики, адаптивные возможности, сердечно-сосудистая система, индекс Руфье.

UDC 615.825.4

Using of Cardio Exercises on Physical Culture for Improvement of Adaptive Capabilities of Cardiovascular System

Deryabkina T., Kolodyazhna T., Nahorny P.

Abstract. *The purpose of the research* was to study the current state of lessons in the discipline "physical training" at various levels of education and their modernization in the context of improving the adaptive capacity of the cardiovascular system.

Material and methods. In the course of research, we used the following methods: theoretical analysis of special scientific and methodical literature, functional test Ruffle to determine the level of adaptive capacity of the cardiovascular system, methods of mathematical statistics. The research was conducted from 23.11.2017 to 27.05.2018 in School №19 in Chernihiv. The study was attended by 85 students of the 11th form of School №19. All students belong to the main medical group, gave written consent for the study. We proposed to increase the proportion of cardio exercises during one lesson and to differentiate the exercises by the level of physical training. Exercises were chosen in a way that they could use all muscle groups if possible. For the initial and intermediate levels, each exercise lasted 30 seconds with 15 seconds break. For a high level, each exercise lasted 40 seconds with 20 seconds break. Exercises were divided into complexes (groups). Each of the complexes was repeated twice, and after each execution, there was rest for 1 minute. The participants were divided into 3 groups according to the level of physical training and into 4 control group. All students were taken to a Ruffle test before and after experimental part of research. The data obtained were statistically analyzed.

Results and discussion. As a result of the study, positive changes in the adaptive capacity of the cardiovascular system of the students who participated in the study were identified. The average value of the Ruffle index decreased in all three groups, and the control group indices did not change. The obtained changes were statistically proved using the Wilcoxon W test. In the experimental group, the P-value was less than the critical value (0.05), and this, in turn, indicated the significance of the changes that occurred when we used the new model of the content of the lessons. Moreover, in the control group, the P-value significantly exceeded the critical value. Therefore, we can assume that the use of cardio exercises allowed us to assert that a sufficient level of effectiveness of using the new model of the lesson.

Conclusion. Thus, the authors demonstrated the effectiveness of using cardio exercises in physical education lessons, divided into groups according to the level of physical training to improve the adaptive capacity of the cardiovascular system. The combination of cardiovascular and physical exercise, and sports games for the development of all physiological systems in the body proved to be effective.

Keywords: cardio exercises, school classes, students, adaptive capabilities, cardiovascular system, index of Ruffle.

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.

Стаття надійшла 14.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.456
УДК 796.81

Комісова Т. Є.[1], Коваленко Л. П.[1], Мамотенко А. В.[1], Гогіна Т. І.[1], Коваленко В. М.[2], Комісов М. Р.[3]

ВПЛИВ ЗАНЯТЬ ВІЛЬНОЮ БОРОТЬБОЮ НА КОМПОНЕНТНИЙ СКЛАД ТІЛА ДІТЕЙ

[1]Харківський національний педагогічний університет ім. Г. С. Сковороди, Україна
[2]КЗ «Міська комплексна дитяча юнацька спортивна школа №7» Харків, Україна
[3]Харківське державне вище училище фізичної культури №1, Україна
tatyanakomisova@gmail.com, kovalenko.l1978@gmail.com, allamamotenko@gmail.com

Для оцінки стану здоров'я та фізичного розвитку необхідні вивчення морфологічних особливостей тіла та його компонентного складу. Під впливом занять спортом в організмі виникають закономірні зміни. В роботі доведено безпосередній зв'язок обхватних та поперечних показників будови тіла з рівнем фізичної активності. При посиленому фізичному тренуванні наростає м'язова маса, а обмежена рухова активність викликає збільшення запасів жиру і зменшення м'язової маси. Ймовірно, обхватні характеристики тіла людини є одними із показників тілобудови та індикаторами його структурно-функціонального стану на етапах онтогенезу, насамперед у дитячому та підлітковому віці. Тобто у борців, що довше займаються спортивною діяльністю, спостерігається тенденція до збільшення м'язової маси тіла і, відповідно, до зменшення жирового компоненту тіла.

Метою дослідження є вивчення особливостей морфотипу дітей, що займаються вільною боротьбою. Завдання дослідження – визначення антропометричних показників та виявлення за отриманими даними залежності виникнення змін в будові тіла від тривалості занять спортом.

Дослідження проведені серед дітей 8-10 років, що займаються в секції вільної боротьби в групі початкової підготовки (ПП2) та групі попередньої базової підготовки (ПБП2). Юних борців було поділено на дві групи: I група – діти (n=22), що займаються спортом 1-2 роки (ПП2), II група – діти (n=34), що займаються в секції 4-5 років (ПБП2). Обстеження включало антропометрію і розрахунок жирового, м'язового і кісткового компонентів маси тіла.

Оцінюючи антропометричні показники було виявлено статистично значиме збільшення поперечного і сагітального діаметрів грудної клітки, обхватних розмірів плеча, передпліччя, стегна та гомілки, величин діаметрів передпліччя серед дітей II групи. Дослідження компонентного складу показало, що м'язовий компонент тіла статистично значимо збільшився, а жировий – виявив тенденцію до зменшення його у II групі.

Поряд з метою досягнення спортивних результатів заняття спортом спрямовані на зміцнення здоров'я і хороший фізичний розвиток дітей. Таким чином, доцільним є порівняльний аналіз показників фізичного розвитку дітей з різним спортивним стажем для характеристики ступеня впливу занять спортом на організм дитини в період розвитку.

Ключові слова: антропометричні показники, кісткові епіфізи, обхватні розміри, компоненти тіла.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведено відповідно до планів кафедри анатомії і фізіології людини природничого факультету Харківського національного педагогічного університету імені Г. С. Сковороди в рамках наукової теми, прийнятої рішенням вченої ради ХНПУ імені Г. С. Сковороди «Вплив факторів середовища на організм в онтогенезі», № держ. реєстрації 0187.0228336.

Вступ. Сучасною спортивною антропологією зібрано багато даних про те, як впливають фізичні вправи на тіло людини і про подальші наслідки такого впливу. У процесі регулярних та інтенсивних занять спортом в організмі спортсмена відбуваються зміни, які, в кінцевому рахунку, ведуть до формування специфічного морфотипу, характерного для даної спеціалізації. Разом з тим, морфофункціональний статус є одним з основних інформативних показників не тільки індивідуального розвитку організму, але і стану його здоров'я в цілому. Вивчення морфометричного складу тіла спортсменів дозволяє більш повно охарактеризувати і оцінити режим їх діяльності, динаміку відновних процесів і ступінь фізичної працездатності, особливо у видах спорту з градацією по вагових категоріях [1].

Морфологічні особливості організму тим більше виражені, чим триваліші заняття спортом.

Адаптація до тренувального процесу обумовлює компонентний склад тіла. Фахівці відзначають, що систематичні заняття спортивною боротьбою сприяють гармонійному розвитку всіх груп м'язів, серцево-судинної системи і опорно-рухового апарату. Визначення й оцінювання складу маси тіла з відносною величиною кісткової, м'язової та жирової тканини дає цінну інформацію для судження про стан здоров'я, фізичного розвитку й фізичних можливостей дітей та підлітків [2].

Актуальність роботи полягає у важливості встановлення закономірності виникнення в організмі змін під впливом занять спортом. Виходячи з того, що компонентний склад тіла зумовлений генетично, то даний фактор має особливу значимість для теорії та практики спорту. Будь-який вид спортивної діяльності має свою специфіку фізичної підготовки спортсменів, що полягає, насамперед, у тій чи іншій спрямованості фізичного навантаження. Навантаження у вільній боротьбі, що спрямовані на розвиток силових якостей, вимагають від спортсмена певного рівня фізичного розвитку тіла та його пропорцій. Ці індивідуальні морфологічні особливості організму спортсмена визначають не тільки високий спортивний результат при виконанні силового навантаження, але й запобігають перетренованості та перенапруженню різних функціональних систем, а також попереджають розвиток патологічних станів. Отже, урахування індивідуальних антропометричних показників спортсменів тренерами і спортивними лікарями повинно бути обов'язковим при плануванні тренувального та змагального циклів. У літературних джерелах майже відсутні відомості, що стосуються вивчення компонентного складу тіла у дітей, що займаються вільною боротьбою. Взаємозв'язок між розмірами тіла та його окремими частинами вивчений фрагментарно. Тим часом, дані про компонентний склад тіла необхідні при оцінці стану здоров'я і розробці таблиць фізичного розвитку. Дослідники відзначають, що періодично необхідно переглядати стандарти, з огляду на зміни процесу фізичного розвитку сучасної людини. Це пов'язано зі зміненими соціальними умовами і пошуком нових підходів до фізичного виховання і тренування.

Сучасні підходи для визначення складу тіла дають можливість вивчати цей показник на всіх рівнях організації біологічної системи – елементному, молекулярному, клітинному, органно-тканинному та на рівні цілісного організму [3]. Однак всі вони мають властиві їм недоліки і в даний момент не існує універсальних критеріїв чи «золотого стандарту» методології визначення компонентного складу тіла. До еталонних методів відносять багатокомпонентні моделі, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансне дослідження. Лабораторні методи – це двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія, денситометрія, гідрометрія, ультразвукове дослідження, трьохвимірне сканування. Польові методи – антропометрія, біоімпедансометрія, розрахунок індексів маси тіла [4].

При дослідженні функціонального стану спортсменів використовується цілий комплекс методик, серед яких досить широке поширення набула методика визначення складу тіла, запропонована чеським дослідником Матейка (1921) [5]. Ця методика надзвичайно проста і доступна, а показники складу тіла, отримані за її допомогою, є цінним доповненням до інших даних, що дозволяє охарактеризувати функціональний стан спортсменів.

При оцінці показників складу тіла найбільша увага приділяється аналізу співвідношення м'язового та жирового компонентів в різні періоди тренувального макроциклу. Це пов'язано з тим, що м'язовий і жировий компоненти ваги тіла досить лабільні. Вага спортсмена часто залишається постійною в тренувальному циклі, в той же час співвідношення його м'язового і жирового компонентів істотно змінюється.

Новизна роботи полягає в тому, що більшість раніше проведених досліджень стосувалися контингенту вищої спортивної майстерності. Незважаючи на значний науковий пошук на сучасному етапі в області спортивної антропології, взаємозв'язки компонентного складу тіла з рівнем спортивних результатів та тривалістю занять спортом розкриті частково. Даний факт є проблемним і потребує поглиблених наукових пошуків. Окрім того, для корекції тренувального процесу необхідно вдосконалення технології моніторингу фізичного стану борців на етапі спортивного вдосконалення, складовою частиною якого можуть бути дослідження і оцінка компонентного складу тіла, а отже й рівня розвитку швидкісно-силової витривалості.

Враховуючи той факт, що вільна боротьба – це спорт з градацією на вагові категорії, актуальним для тренерів є регулювання маси тіла спортсменів. Доведено, що регулювання маси тіла у борців екстремальним способом, тобто за рахунок меншого вживання їжі і за короткий часовий проміжок, призводить до виснаження резервів організму, зниження функціональних можливостей. Однак поступове регулювання маси тіла за рахунок зниження частки жирової тканини сприяє підвищенню функціональної підготовленості і дозволяє спортсменам реалізувати свій індивідуальний потенціал в змагальній діяльності [6].

Метою дослідження стало вивчення компонентного складу тіла дітей, що займаються вільною боротьбою та виявлення відмінностей в показниках

компонентного складу серед спортсменів-борців, що мають різний спортивний стаж. Найважливішим завданням для тренера є своєчасне виявлення схильності борця до певного стилю протиборства, а потім подальше його формування з акцентом на розвиток його природних виграшних якостей, тому антропометрія є обов'язковою частиною лікарського обстеження спортсменів.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведені серед дітей 8-10 років, що займаються в секції вільної боротьби в групах початкової підготовки (ПП2) та попередньої базової підготовки (ПБП2) ДЮСШ №7 м. Харкова. Юних борців було поділено на дві групи: I група (ПП2) - спортсмени, що займаються спортом 1-2 роки (n=22), II група (ПБП2) – спортсмени, що займаються в секції 4-5 років (n=34). Обстежені діти не відрізнялися за соціальним статусом сім'ї (середній), характером і збалансованістю харчування, кількістю і тривалістю тренувань (4 рази в тиждень по 3 години) і не мали хронічних захворювань. При цьому враховувалась добровільна інформована згода батьків на проведення вимірювань. Поряд з метою досягнення спортивних результатів діти, що прийняли участь у дослідженні, мають на меті зміцнення здоров'я і хороший фізичний розвиток засобами фізичної культури і спорту. Таким чином, правомірний порівняльний аналіз показників фізичного розвитку дітей з різним спортивним стажем для характеристики ступеня впливу занять спортом на організм дитини в період розвитку.

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. Офіційні представники кожного учасника підписували інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності учасників.

Останнім часом антропометричні дослідження стали широко застосовуватися для вирішення практично важливих питань при обстеженні фізичного розвитку спортсменів. Для тренерів антропометричні дані становлять значний інтерес, тому що дають можливість постійно стежити за особливостями фізичного розвитку, рекомендувати спортсменам початківцям займатися тим або іншим видом спорту, а також індивідуально планувати навантаження.

Обстеження включало антропометрію поздовжніх, поперечних та обхватних розмірів тіла, діаметрів кісткових епіфізів і визначення маси тіла [7]. До початку проведення дослідження були розроблені програма вимірів і форма протокольних записів, куди заносилися результати обстеження. Розрахунок жирового, м'язового і кісткового компонентів маси тіла здійснювався за спеціальними формулами, з урахуванням антропометричних даних і методу каліперометрії [5]. Для визначення відмінностей в показниках компонентів тіла дітей 8-10 років, що займаються вільною боротьбою, використовували метод порівняння груп по t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

Дослідження тотальних розмірів тіла. Для дослідження основних антропометричних показників вимірювали довжину тіла та його масу, які є генетично детермінованими (86% і 64% відповідно). Аналіз довжини тіла у дітей, що займаються боротьбою 1-2 роки (I група) та 4-5 років (II група) показав, що в зрості дітей обох груп достовірних відмінностей не виявлено (P<0,90) – різниця в зрості дітей склала 2,8%.

Згідно літературних даних зріст спортсменів борців з більшим спортивним стажем значно менший у порівнянні з тими, хто займається боротьбою короткий час, окрім того низькорослі атлети успішніші в боротьбі [8]. Антропометрія поздовжніх розмірів показує менші значення довжини ніг у висококваліфікованих спортсменів, що свідчить про вкорочення нижніх кінцівок, зокрема, за рахунок вкорочення довжини гомілки [1]. Отримані результати про «коротконогих» борців добре узгоджуються з даними інших дослідників, що пов'язують зазначене явище з високим фізичним розвитком індивідуумів. В нашому дослідженні ростові показники не відрізняються в силу того, що діти займаються спортом невеликий період часу. В той же час американські дослідники заперечують, що у борців специфічний тип тілобудови, стверджуючи, що заняття боротьбою забезпечує різнобічний розвиток [4].

Маса тіла є показником фізичного розвитку. Дану ознаку розглядають як інтегральну, вона сумарно відображає рівень розвитку підшкірно-жирового шару, внутрішніх органів і кістково-м'язового апарату. В той же час маса тіла не дає об'єктивного уявлення про індивідуальну форму без її фракціонування на три складові компоненти: кістковий, м'язовий, жировий [3].

При оцінці маси тіла дітей обох груп спостерігається тенденція до збільшення ваги борців II групи на 10,6% (0,1>P>0,05). Проте цей кількісний показник не дає надійної інформації про склад тіла на індивідуальному рівні та має низьку інформативність для визначення жирової маси. Однак, можливо, збільшення маси тіла у дітей, що займаються спортом 4-5 років, пов'язане з фізичною працею та регулярними фізичними тренуваннями, результатом яких є збільшення м'язової маси [9, 10].

Дослідження поперечних розмірів тіла. При аналізі поперечних розмірів тіла серед дітей, що займаються спортом різний за тривалістю час було встановлено їх збільшення. Так, значення поперечного і сагітального діаметра грудної клітки у спортсменів другої групи зростали в порівнянні з такими у дітей першої групи (P>0,95): поперечний діаметр грудної клітки у дітей другої групи виявився більшим на 6,5%, переднє-задній – на 6,8% (**рис. 1**). В той же час при визначенні акроміального діаметру (ширини пліч) достовірних відмінностей не виявили.

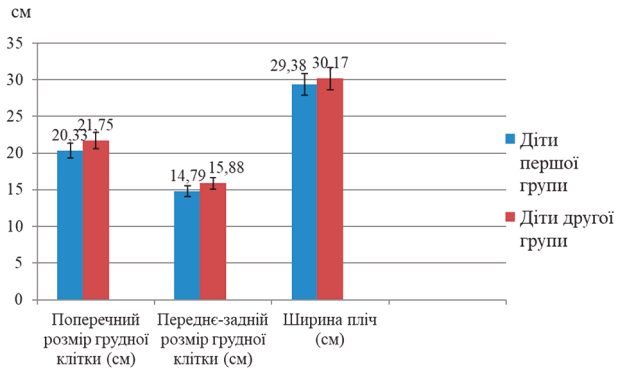

Рис. 1. Показники поперечних розмірів тіла

У борців у порівнянні з людьми, що не займаються спортом, інші розміри верхнього відділу грудної клітини, що забезпечує необхідну опору для специфічної роботи м'язів верхніх кінцівок. Збільшення габаритних розмірів по деяких аналізованих параметрах мало тісний взаємозв'язок зі ступенем тривалості занять спортом.

Дослідження обхватних розмірів тіла. У результаті вимірювань обхватних розмірів тіла було встановлено, що останні статистично значимо більші у дітей II групи (P>0,95) (**рис. 2**): обхвати плеча на 8,8%, передпліччя на 9,1%, стегна на 11,5% та гомілки на 7,8%.

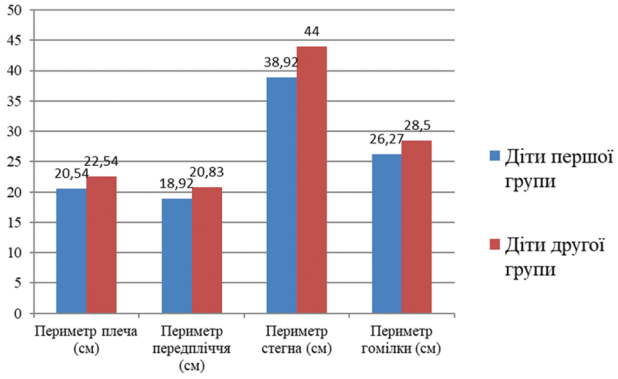

Рис. 2. Показники обхватних розмірів тіла

Вимірювання окружності грудної клітини в спокійному стані виявило статистично значиме збільшення її об'єму серед дітей II групи на 10,2% (P >0,95) (**рис. 3**).

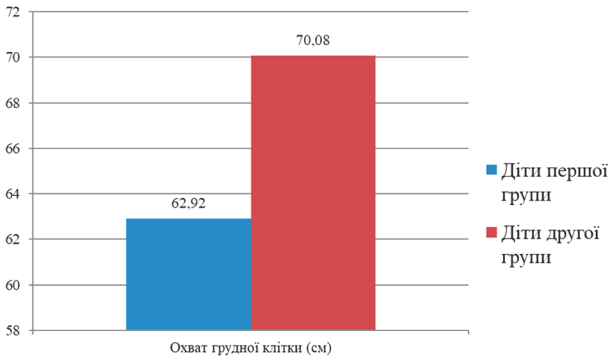

Рис. 3. Показники об'єму грудної клітини у спокійному стані

Деякі автори [8] відзначають великі поперечні розміри, значні величини обхватів грудної клітки, шиї, плеча, стегна, гомілки і відносну короткорукість борців. Збільшення тривалості занять боротьбою призводить до підвищення рівня швидкісно-силової підготовленості, збільшення обхватних розмірів шиї, плеча, стегна, грудної клітини, зменшення процентного вмісту жирового та збільшення м'язового компоненту, зростання індексу розвитку мускулатури. Із морфометричних параметрів зі спортивним стажем борців найбільше пов'язані поперечні та обхватні розміри тіла.

Дослідження діаметрів кісткових епіфізів. При оцінці діаметрів кісткових епіфізів були виявлені не зовсім очікувані результати. Так, лише вимірювання діаметрів передпліччя виявило статистично значиме збільшення їх величини серед дітей II групи на 8% (P>0,95). Результати вимірювань діаметрів нижньої частини плеча, стегна та гомілки достовірних відмінностей не мали (P<0,90), причому діаметри стегна і гомілки показали не достовірно більші результати серед дітей першої групи (на 3,3% та 4,6% відповідно); серед дітей другої групи спостерігалося збільшення діаметрів плеча (**рис. 4**).

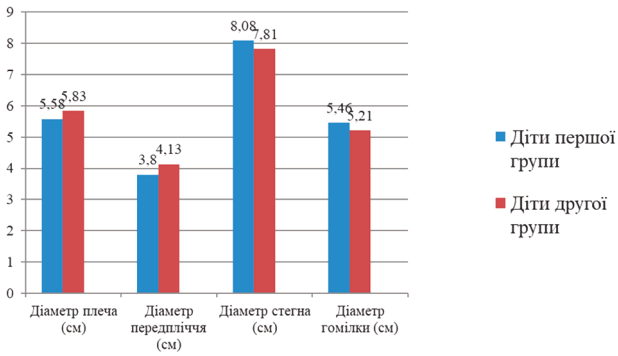

Рис. 4. Показники діаметрів кісткових епіфізів

Згідно літературних даних серед нетренованих виявляють вищі величини показника відносного кісткового компонента а, отже, і діаметрів кісткових епіфізів в 13 років [11].

На відміну від поперечних та обхватних розмірів тіла, діаметри кісткових епіфізів – менш мінливий показник при вивченні морфотипу дітей.

У нашій роботі було доведено безпосередній зв'язок обхватних та поперечних показників будови тіла з тривалістю занять спортом. Ймовірно, обхватні характеристики тіла є одними із показників тілобудови та індикаторами його структурно-функціонального стану на етапах онтогенезу, насамперед у дитячому та підлітковому віці.

Визначення компонентного складу тіла. Великий інтерес для спортивної практики представляє контроль над співвідношенням мінливості окремих компонентів маси тіла спортсменів під впливом тренування. Диференційований облік компонентів маси тіла дозволяє судити як про морфологічні, так і про функціональні зрушення, що відбуваються в організмі спортсменів.

Розвиток і варіабельність компонентного складу тіла залежать від популяції, середовища проживання, віку і статі [12]. Жировий компонент є найбільш лабільним, його вміст може змінюватись в широких межах. Він визначає зовнішній вигляд, моделює форму тіла, властиву віку, статі, нації, відображає нейрогуморальний статус [13]. Кістковий компонент виділяє пропорції і соматотип. Вивчення компонентного складу тіла етносів і популяцій різних кліматогеографічних зон дозволило виявити ряд структурних перетворень, що забезпечують адаптивні механізми [14, 15, 16].

Крім цього, відомо про особливості зміни складу тіла юних спортсменів в різні вікові періоди. Динаміка змін компонентів маси тіла в першу чергу відображає становлення гормональної сфери, а також процеси росту і розвитку під впливом занять спортом. Так, діти обох статей, що займаються спортом 1-4 роки в віковому інтервалі 5-9 років, відрізняються низькою м'язовою масою (43-45% загальної маси тіла) і середньою жировою масою (10-13% від загальної маси тіла). У препубертатний період відзначають поступове і невелике зростання м'язової маси і варіації жировідкладення. Пубертатний період характеризується більш вираженим (особливо у хлопчиків) зростанням м'язової маси при зниженні жирової маси у хлопчиків і її підвищенням у дівчаток. Постпубертатний період в більшій мірі відображає вже спортивне удосконалення з підвищенням м'язового і зниженням жирового компонентів. Було доведено безпосередній зв'язок показників складу тіла з рівнем фізичної активності [17].

Також специфіку величин компонентів маси тіла визначає видова і кваліфікаційна приналежність спортсменів. Спортсмени вищих розрядів мають більш високі величини м'язової і низькі величини жирової маси, ніж менш кваліфіковані. Спортсмени, які займаються силовими видами спорту, відрізняються максимальною величиною м'язової маси; видами спорту на витривалість - менш високим вмістом м'язової маси і мінімальним вмістом жирової; особи, зайняті в ігрових видах спорту, характеризуються диференціацією величин м'язової і жирової маси відповідно до ігрових амплуа. У спортсменів, що займаються тими видами спорту, які вимагають тривалого переміщення тіла в просторі, м'язова маса досягає помірних величин, а у спортсменів, які займаються швидкісно-силовими і силовими видами спорту, вона становить 50% і більше від загальної маси тіла.

По мірі дорослішання підлітків конституціональна приналежність і фракційна структура компонентного складу тіла може змінюватися, що слід розглядати як модифікаційну, а не кардинальну перебудову соматотипів. У юнаків і дівчат брахіморфів, гіпертрофів і гіпотрофів жировий компонент варіює в межах 10,5 - 33,2 кг (20,6-45,5%), кістковий – 7,3-9,5 кг (12,2-19,9%), м'язовий – 12,8-15,9 кг (17,6-35,3%) від маси тіла. Індивідуальний соматотип зазнає істотних змін в 4 роки і 18-19 років життя, зберігаючи форми в 85% випадків [18].

Першорядне значення в спорті має розрахунок жирової маси, яка виконує функції метаболічно активного органу, достатній її рівень грає істотну роль в підтримці загального здоров'я [17]. Знання про кількість і розподілі кісткової і м'язової тканин використовують при визначенні спортивної працездатності. Зниження частки жирової маси до 5-6% загальної маси тіла, а скелетно-м'язової маси в змагальному періоді до 46% від загальної маси тіла небажано і частіше свідчить про перевтому спортсменів [3].

Інтенсивна фізична діяльність викликає зменшення жирового компонента і збільшення м'язової маси тіла [19]. У результаті аналізу структури зв’язків між компонентами складу тіла та показниками фізичної працездатності виявлено, що у борців греко-римського стилю, незалежно від вагової категорії, вага жирової тканини негативно взаємопов’язана з силовими показниками і анаеробною працездатністю. Тобто, чим вища кількість жиру в компонентному складі тіла спортсмена, тим нижчі його силові та швидкісно-силові можливості [20].

Аналіз жирового компоненту маси тіла в даній роботі виявив тенденцію до зменшення його в другій групі на 9,3% (0,1>P>0,05); ймовірно, зменшення товщини шкірно-жирових складок у борців

другої групи можна пояснити високими фізичними навантаженнями, які найбільшою мірою відчувають верхні і нижні кінцівки. Як правило, чим вищий вміст жирового компонента у спортсменів, тим нижче показники витривалості і її фізіологічних характеристик (таких, як максимальне споживання кисню, величина фізичної працездатності по тесту PWC170 і ін.). Надмірна кількість жирової тканини в організмі спортсменів негативно впливає на прояв силових якостей і, відповідно, може лімітувати досягнення спортивних результатів в даному виді спорту [20, 21].

Відомо, що м'язовий компонент маси тіла людини є одним із показників тілобудови та індикатором його структурно-функціонального стану на етапах онтогенезу, насамперед у дитячому та підлітковому віці. На етапах онтогенезу м'язовий компонент може динамічно змінюватися під впливом внутрішніх та зовнішніх факторів.

Інтенсивна фізична діяльність викликає зменшення жирового компонента і збільшення м'язової маси тіла [19]. При дев'яти і більше годинних тренуваннях на тиждень виявлено значне збільшення м'язової маси [22].

Аналіз м'язового компоненту спортсменів-борців виявив статистично значиме збільшення його у спортсменів другої групи на 8,4% (P>0,95), що доводить вплив тренувальних навантажень на більш ранній початок посиленого зростання м'язів у дітей, які довше займаються спортом. Тобто, можна стверджувати, що спортивні навантаження призводять до адаптивних зрушень в організмі юних спортсменів і такий морфологічний показник, як м'язовий компонент може служити маркером адаптації до напруженої м'язової діяльності.

Показники кісткової маси статистично незначимо зменшилися у представників другої групи на 5,9% (P<0,90). Кістковий компонент виділяє пропорції та соматотип, але він менш мінливий в порівнянні з м'язовим та жировим. Згідно літературних джерел при вивченні відносного кісткового компоненту складу тіла юних спортсменів виявлено хвилеподібність динаміки цього показника. Достовірне його збільшення спостерігається у 14 та 17 років, зменшення в 15 років [11].

Проведені дослідження показали, що тривалість та інтенсивність тренувального процесу істотно впливає на морфотип спортсмена. Рівень антропоморфологічного профілю залежить від рівня спортивної майстерності. У борців, що довше займаються спортивною діяльністю, спостерігається тенденція до збільшення м'язової маси тіла і, відповідно, до зменшення жирового компоненту тіла.

Під впливом заняттям спортом складається специфічна морфологічна модель тіла, відповідність якої є базовою перевагою для успішності та професійного довголіття [23].

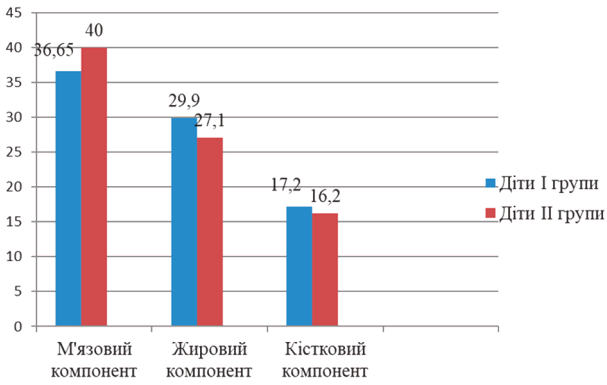

Рис. 5. Компонентний склад маси тіла

Висновки. У проведеному експерименті доведено наявність відмінностей в показниках компонентного складу тіла дітей з різним спортивним стажем. Аналіз компонентного складу показав:

- м'язовий компонент тіла у спортсменів другої групи статистично значимо збільшився на 8,4% (P>0,95), що пояснюється більш раннім початком росту м'язової маси;
- жировий компонент виявив тенденцію до зменшення його у II групі на 9,3% (0,1>P>0,05).

Оцінюючи антропометричні показники були виявлені статистично значимі збільшення (P>0,95) серед дітей II групи:

- поперечного і сагітального діаметрів грудної клітки (на 6,5% та на 6,8% відповідно);
- обхватних розмірів тіла (обхвати плеча на 8,8%, передпліччя на 9,1%, стегна на 11,5% та гомілки на 7,8%, окружність грудної клітини в спокійному стані на 10,2%).

Ці дані можна вважати результатом адаптації організму дітей з більшим спортивним стажем до активних тренувальних навантажень; тобто, інтенсивна фізична діяльність викликала зменшення жирового компонента і збільшення м'язової маси тіла. Контроль фізичного розвитку, а отже і компонентного складу тіла спортсменів, необхідний для розуміння ступеня впливу занять спортом на організм підлітків та їх спортивне вдосконалення.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується в динаміці спостерігати за впливом тренувального процесу на морфологічні показники і, можливо, в майбутньому використовувати результати досліджень для корекції стратегії тренувань, режиму навантажень, і в результаті - підведення майбутніх спортсменів до піку спортивної форми.

References

1. Grobovykova YYu, Solovyova NG, Pysarchyk GA. Morfo-funktsyonalnye osobennosty muzhchyn-dzyudoystov razlychnoy kvalyfykatsyy [Morphological and functional features of male judokas]. *Zdorov'e dlya vsekh: sb mater IV Mezhdunar nauch-prakt konf.* Pynsk: PolesGU; 2012. 2012: 159–62. [Russian]
2. Shymchenko MV. Zavysymost pryemov dzyudo ot antropometrycheskykh osobennostey sportsmenov [The dependence of judo techniques on the anthropometric characteristics of athletes]. *Uspekhy sovremennogo estestvoznanyya.* 2010; 9: 180–182. [Russian]
3. Martyrosov EG. *Tekhnologyy y metody opredelenyya sostava tela cheloveka* [Technologies and methods for determining the composition of the human body]. M: Nauka; 2006. 248 p. [Russian]
4. Ackland T. R., Lohman T. G., SundgotBorgen J, Maughan RJ, Meyer NL, Stewart AD, et al. Current status of body composition assessment in sport. Review and position statement on behalf of the ad hoc research working group on body composition health and performance, under the auspices of the I. O. C. medical commission . *Sport med*. 2012; 42(3): 227–49.
5. Mateigka J. The testing of physical efficiency. *Amer J Phys Anthropol*. 1921; 4(3): 25–38.
6. Gadzhyakhmed Sultanakhmedovych Sultanakhmedov Regulyrovanye massy tela kak faktor povyshenyya funktsyonalnykh vozmozhnostey bortsov tyazhelykh vesovykh kategoryy [Weight Control to Improve Functionality of Wrestlers of Heavy Weight Categories]. *Uchenye zapysky unyversyteta ymeny PF Lesgafta*. 2019; 8(174): 223-6. [Russian]
7. Bunak VV. *Antropometryya. Praktycheskyy kurs* [Anthropometry. Practical course]. M: Uchpedgyz; 1941. 376 p. [Russian]
8. Raush VV. Vlyyanye morfofunktsyonalnykh pokazateley na sportyvnyy rezultat yunykh sportsmenov [The influence of morphological and functional indicators on the athletic performance of young athletes]. Sovremennye problemy nauky y obrazovanyya. 2015; 1(1). Available from: http://science-education.ru/ru/article/view?id=19220
9. Silva AM, Fields DA, Quiterio AL, Sardinha LB. Are skinfold-based models accurate and suitable for assessing changes in body composition in highly trained athletes? *J Strength Cond Res*. 2009; 23(6): 1688–96.
10. Garrido-Chamorro RP, Sirvent-Belando JE, Gonzalez-Lorenzo M, Martin-Carratala ML, Roche E. Correlation between body mass index and body composition in elite athletes. *J Sports Med Phys Fitness*. 2009; 49(3): 278–84.
11. Romanyuk V. Osoblyvosti komponentnogo skladu masy tila yunykh futbolistiv 11–17 rokiv [Features of the component composition of the body weight of young 11-17 year-old footballers]. *Molodizhnyy naukovyy visnyk.* 2013; 11(18): 74-7. Ukrainian]
12. Kondrashev AV, Chaplygyna EV, Adamu AA. *Kharakterystyka stepeny vyrazhennosty zhyrovogo komponenta somy u lyts yunosheskogo vozrasta – zhyteley yuga Rossii*. Morfologyya. M: 2006. 68 p. [Russian]
13. Kuzawa ChW. Adipose tissue in human infancy and childhood: An evolutionary perspective. *Amer J Phys Antropol*. 1998; 27: 177–209.
14. Korneeva YT. Trenyrovannost y komponentnyy sostav massy tela podrostkov, zanymayushchykhsya sportom [Training level and component composition of the body weight of teenagers involved in sports]. *Sportyvnaya medytsyna. Zdorove y fizych kultura*. 2011; 137–9. [Russian]
15. Aeberli M, Gut-Knabenhans RS. Waist circumference and waist-to-height ratio percentiles in a nationally representative sample of 6–13 years old children in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2011; 1: W13227.
16. Syme C, Abrahamowics M, Leonard GT. Differences in blood pressure and its relationship to body composition and metabolism in addescence. *Arch Pediatz Adolesc Med*. 2009; 163 (9): 818–25.
17. Andreoli A, Celi M, Volpe SL, Sorge R, Tarantino U. Long-term effect of exercise on bone mineral density and body composition in post-menopausal exelite athletes: a retrospective study. *Eur J Clin Nutr*. 2012; 66(1): 69–74.
18. Pashkova YG, Kudryashova SA, Kolupaeva TA. Somatometrycheskaya kharakterystyka yunoshey na Evropeyskom Severe [Somatometric characteristics of young men in the European North]. *Fundamentalnye yssledovanyya.* 2010; 6: 90–6. [Russian]
19. Hartgens F, Kuipers H. Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes. *Sport Med*. 2004; 34: 513–54.
20. Krykukha YuYu, Myshchenko AV, Kuznetsova YA, Kharytonova LG. Strukturnye komponenty sostava tela bortsov greko-rymskogo stylya vo vzaymosvyazy s fyzycheskoy rabotosposobnostyu [Structural components of the body composition of Greco-Roman style wrestlers in conjunction with physical performance]. *Omskyy nauchnyy vestnyk*. 2014; 3(129): 157-60. [Russian]
21. Gorenko Z, Ocheretko B, Kovelska A. Vzayemozv'yazok pokaznykiv fizychnoyi pratsezdatnosti ta komponentnogo skladu tila u sportsmeniv-amatoriv [An interrelation of physical working capacity and body component composition indicators of amateur athletes]. *Slobozhanskyy naukovo-sportyvnyy visnyk*. 2017; 4(60): 22-7. [Ukrainian]
22. Quiterio AL, Carnero EA, Silva AM, Baptista F, Sardinha LB. Weekly training hours are associated with molecular and cellular body composition levels in adolescent athletes. *J Sports Med Phys Fitness*. 2009 Mar; 49(1): 54-63.
23. Saraykyn DA, Khusnutdynova AA, Pavlova VY, Kamskova YuG, Yushkov BG. Formyrovanye adaptatsyy sportsmenov vysokoy kvalyfykatsyy k fyzycheskym zagruzkam raznykh mvydov sporta putem yzmenenyya sootnoshenyya komponentov [Adaptation of Professional Athletes to Various Physical Loads by Means of Body Composition Changes]. *Chelovek. Sport. Medytsyna*. 2018; 18(3): 47–59. [Russian]

УДК 796.81

ВЛИЯНИЕ ЗАНЯТИЯМИ ВОЛЬНОЙ БОРЬБОЙ НА КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ТЕЛА ДЕТЕЙ

Комисова Т. Е., Коваленко Л. П., Мамотенко А. В., Гогина Т. И., Коваленко В. Н., Комисов М. Р.

Резюме. Для оценки состояния здоровья и физического развития необходимы изучение морфологических особенностей тела и его компонентного состава. Под влиянием занятием спортом в организме возникают закономерные изменения. В работе доказана непосредственная связь обхватных и поперечных показателей телосложения с уровнем физической активности. При усиленной физической тренировке нарастает мышечная масса, а ограниченная двигательная активность вызывает увеличение запасов жира и уменьшение мышечной массы. Вероятно, обхватные характеристики тела человека являются одними из показателей телосложения и индикаторами его структурно-функционального состояния на этапах онтогенеза, прежде всего в детском и подростковом возрасте. То есть у борцов, чем дольше занимаются спортивной деятельностью, наблюдается тенденция к увеличению мышечной массы тела и, соответственно, к уменьшению жирового компонента тела.

Целью исследования является изучение особенностей морфотипа детей, которые занимаются вольной борьбой. Задание исследования – определение антропометрических показателей и выявление, по полученным сведениям, зависимости возникновения изменений в телосложении от длительности занятий спортом.

Исследования были проведены среди детей 8-10 лет, занимающихся в секции вольной борьбы в группе предварительной базовой подготовки. Юные борцы были разделены на две группы: I группа – дети (n = 22), занимающиеся спортом 1-2 года, II группа – дети (n = 34), занимающиеся в секции 4-5 лет. Обследование включало антропометрию и расчет жировой, мышечной и костной компонентов массы тела.

При оценке антропометрических показателей было выявлено статистически значимое увеличение поперечного и сагиттального диаметров грудной клетки, обхватных размеров плеча, предплечья, бедра и голени, величин диаметров предплечья среди детей II группы. Исследование компонентного состава показало, что мышечный компонент тела статистически значимо увеличился, а жировой – проявил тенденцию к уменьшению его в II группе.

Наряду с целью достижения спортивных результатов занятия спортом направлены на укрепление здоровья и хорошее физическое развитие детей. Таким образом, целесообразен сравнительный анализ показателей физического развития детей с разным спортивным стажем для характеристики степени влияния занятий спортом на организм ребенка в период развития.

Ключевые слова: антропометрические показатели, костные эпифизы, обхватные размеры, компоненты тела.

UDC 796.81

The Impact of Freestyle Wrestling Training on the Body Component Composition of Children

Komisova T. Ye., Kovalenko L. P., Mamotenko A. V., Hohina T. I., Kovalenko V. N., Komisov M. R.

Abstract. To assess the state of health and physical development, it is necessary to study the morphological characteristics of the body and its component composition. Under the influence of sports activities regular changes take place in the body. In this work we proved the direct relationship between girth and transverse body dimensions and the level of physical activity. The enhanced physical training leads to muscle mass increase while limited physical activity causes an increase in fat stores and a decrease in muscle mass.

Probably, the girth body dimensions are one of the indicators of physique and indicators of its structural and functional state at the stages of ontogeny, especially in childhood and adolescence. That is, wrestlers who have been engaged in sports for a longer period have a tendency to increase lean body mass and, accordingly, to decrease the body fat component.

The purpose of the research is to study the characteristics of the morphotype of children engaged in freestyle wrestling. The objective is to determine anthropometric indicators and to identify, according to the data obtained, the dependence of changes in physique on the duration of sports training.

Material and methods. Studies were conducted among 8-10-year-old children, engaged in the section of freestyle wrestling in the group of preliminary basic training. Young wrestlers were divided into two groups:

group I included children (n = 22) engaged in sports for 1-2 years, group II encompassed children (n = 34) engaged in the section for 4-5 years. The examination included anthropometry and calculation of the fat, muscle and bone components of body weight.

Results and discussion. The evaluation of anthropometric indicators revealed a statistically significant increase in the transverse and sagittal diameters of the chest, the girth dimensions of the shoulder, forearm, thigh and lower leg, as well as the diameters of the forearm in children of group II. The experiment showed the differences in the components of the body composition of children with different athletic experience. Analysis of the component composition showed that the muscle component of the body in the athletes of group II increased significantly by 8.4% (P> 0.95), which can be explained by the earlier onset of muscle growth. At the same time, fat component showed a tendency to decrease it in group II by 9,3% (0,1> P> 0,05).

Estimating anthropometric indicators, statistically significant increases (P> 0.95) were found among children of group II: transverse and sagittal chest diameters (6.5% and 6.8%, respectively); body size (shoulder coverage 8.8%, forearm 9.1%, hips 11.5% and lower legs 7.8%, chest circumference at rest 10.2%).

Conclusion. Along with the goal of achieving sports results, sports activities are aimed at improving the health and good physical development of children. Thus, a comparative analysis of the indicators of the physical development of children engaged in sports for different periods is advisable to characterize the degree of influence of sports activities on the child's body during the development period.

Keywords: anthropometric indicators, bone epiphyses, girth dimensions, body components.

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.

Стаття надійшла 26.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.465
УДК 378.172

Наливайко Н. В. [1]***, Бардін О. І.*** [1]***, Павлова Ю. О.*** [2]

АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ КОМПОНЕНТНОГО СКЛАДУ ТІЛА МОЛОДИХ ЖІНОК

[1]Львівський національний університет імені Івана Франка, Україна
[2]Львівський державний університет фізичної культури, Україна
pavlova.j.o@gmail.com

Високий індекс маси тіла залишається однією з найважливіших причин зростання захворюваності і смертності, оскільки своєю чергою спричиняє розвиток інших неінфекційних захворювань. Незважаючи на широку практику використання показника індексу маси тіла у моніторингових дослідженнях, для оцінювання ризику розвитку неінфекційних захворювань важливим залишається вивчення компонентного складу тіла. Актуальними залишається виявлення групи ризику серед молодих жінок.

Мета дослідження – проаналізувати показники компонентного складу тіла у молодих жінок та визначити структуру кореляційних зв'язків між цими показниками.

У дослідженні взяли участь 90 студенток віком 18-22 років (M±SE = 19,3±1,3), які навчалися у Львівському національному університеті імені Івана Франка за спеціальністю середня освіта. Аналізували показники маси та складу тіла – індекс маси тіла, відсотковий вміст загального жиру, вміст вісцерального жиру, вміст м'язової маси, рейтинг м'язової маси, вміст води та щільність кісткової тканини. У роботі використовували біоелектричний імпедансний аналізатор складу тіла TANITA RD-953 InnerScan Dual.

Аналіз компонентного складу тіла молодих жінок продемонстрував значно більшу кількість випадків порушення оптимального співвідношення компонентного складу тіла, ніж відхилень від норми загального показника маси тіла. Виявлено осіб з ознаками «прихованого» ожиріння, у яких спостерігали надмірний або перевищений вміст жирового компонента за наявності нормальних показників індексу маси тіла, що може призводити в майбутньому до ризику виникнення діабету другого типу, артеріальної гіпертензії та інших патологій серцево-судинної системи. Виявлено також молодих жінок з недостатнім вмістом жирової тканини, що може негативно позначатися на процесі синтезу естрогену і, загалом, на репродуктивній функції організму.

Ключові слова: антропометричні виміри, індекс маси тіла, жінки, здоров'я.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано згідно з науково-дослідними темами кафедри безпеки життєдіяльності Львівського національного університету імені Івана Франка «Ризик-орієнтований підхід до формування відповідальності за особисту та колективну безпеку» (№ державної реєстрації 0117U000890), та кафедри теорії та методики Львівського державного університету фізичної культури «Теоретико-методичні аспекти оптимізації рухової активності різних груп населення» (протокол №4 від 17.11.16 р.).

Вступ. Подолання неінфекційних захворювань залишається викликом для Європейського регіону – в 2010 р. вони були причиною 86% від усіх випадків смерті, на них припадало 77% захворюваності та фінансових витрат, пов'язаних з хворобами [1]. Високий індекс маси тіла (ІМТ) залишається однією з найважливіших причин розвитку неінфекційних захворювань, оскільки своєю чергою спричиняє інші захворювання та стани, зокрема на 80% обумовлює розвиток діабету другого типу, на 35% – захворювання серця, на 55% – гіпертонію [2]. Вищий ІМТ посилює депресію та тривожність, знижує рівень самоефективності та задоволеність власним фізичним «Я» [3, 4].

У більшості європейських досліджень, що мають за мету моніторинг ожиріння, саме ІМТ використано як основний показник. Цей показник може не відображати реальну ситуацію, якщо не враховувати статуру людини, не проводити інші антропометричні заміри [5]. Поширеною залишається практика опитування населення, коли респонденти самостійно повідомляють антропометричні дані. Такі результати можуть бути не точними, оскільки респонденти схильні не в повній мірі оцінювати власні виміри, занижувати значення тощо. За обчисленнями науковців, суб'єктивні вимірювання мають на 50% нижчу точність, ніж об'єктивні [2].

Проблема високого ІМТ є циклічним процесом, що пов'язує різні покоління [1]. Так, у зв'язку з постійним зростанням кількості осіб з високим ІМТ у

популяції, збільшується кількість вагітних жінок з надмірною масою тіла і ожирінням. Ця група жінок частіше має гестаційний діабет, набирає більшу вагу під час вагітності та народжує дітей, які мають вищий ризик розвитку ожиріння. Для подолання таких негативних явищ, необхідна пильна увага до здоров'я і благополуччя дівчат та молодих жінок. Відповідно дослідження компонентного складу тіла молодих жінок не втрачають актуальності.

Мета дослідження – проаналізувати показники компонентного складу тіла у молодих жінок та визначити структуру кореляційних зв'язків між цими показниками.

Матеріал та методи дослідження. В дослідженні взяли участь 90 студенток віком 18-22 років (M±SE = 19,3±1,3), які навчалися у Львівському національному університеті імені Івана Франка за спеціальністю середня освіта (різні предметні спеціалізації). Жінки не мали гострих або хронічних захворювань, не займалися спортом, їх було віднесено до основної медичної групи. Жінок було ознайомлено з метою та завданнями дослідження, проінформовано про процедури вимірювання та отримано згоду на участь у дослідженні. Під час проведення комплексних обстежень дослідники дотримувалися Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних принципів медичних досліджень за участі людини як об'єкта досліджень. Кожен учасник підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності учасників.

Методи дослідження – аналіз джерел літератури, антропометричний метод визначення складу тіла, метод біоімпедансного аналізу, методи математичної статистики.

Аналізували показники маси та складу тіла, що отримували на основі оцінювання їх абсолютних величин, які визначали методом антропометричних вимірювань, і відносних параметрів, що описували надалі у вигляді відповідних індексів та відсоткових співвідношень.

Вимірювання зросту здійснювали за допомогою ростоміра. Вагу тіла, а також такі параметри як індекс маси тіла (ІМТ, кг/ м^2), відсотковий вміст загального жиру (ВЗЖ,%), вміст вісцерального жиру (ВВЖ, ум. од.), вміст м'язової маси (ВММ, кг), рейтинг м'язової маси (РММ, ум. од.), вміст води (ВВ,%) та щільність кісткової тканини (ЩКТ, кг) вимірювали з використанням біоелектричного імпедансного аналізатора складу тіла «TANITA RD-953» (InnerScan Dual, Японія).

Для статистичної обробки даних використовували програму Origin Pro 8.6. Визначали середнє арифметичне (M), похибку середнього (m), середнє квадратичне відхилення (SD), мінімальне та максимальне значення (Min та Max, відповідно), довірчі інтервали (95% CI), коефіцієнт варіації (V). Зв'язок між змінними вивчали за допомогою коефіцієнта Пірсона.

Результати дослідження. Під час виконання дослідження встановлено, що показники абсолютної ваги тіла жінок знаходилися у діапазоні 39,5-110,8 кг, а зросту – у межах 155-179 см. Середній показник індексу маси тіла перебував у межах норми та становив 21,36±0,41 кг/ м^2. Спостерігали велику варіативність індивідуальних значень ІМТ від 15,76 кг·м$^{-2}$ до 32,04 кг/ м^2 та відповідних їм оцінок – від дефіциту маси тіла до ожиріння. Результати аналізу представлено в **табл. 1**.

Таблиця 1 – Антропометричні показники жінок віком 18-22 років

Показник	Статистичні дані						
	M	m	SD	Min	Max	95% CI	V
Вага, кг	58,13	1,21	10,88	39,50	110,80	55,71; 60,56	118,42
Зріст, см	164,87	0,64	5,69	155,0	184,0	163,60; 116,14	32,28
ІМТ, кг/ м^2	21,36	0,41	3,64	15,76	37,02	20,55; 22,17	13,23

Було з'ясовано, що загалом у групі 66,25% жінок мали нормальну масу тіла, 21,25% – дефіцит маси тіла, 12,5% – надмірну масу тіла (**рис. 1**).

Частка жирової маси у складі тіла становила в середньому 23,82%, показники знаходилися в діапазоні від 9,7% до 34,5%. Оцінювання індивідуальних величин виявило, що оптимальним параметрам відповідали 21,5% усіх результатів, показники 48,75% осіб можна охарактеризувати як ожиріння, а 30% жінок були в групі ризику у зв'язку з невисоким показником масової частки жиру в організмі.

Значення відносного показника ВВ у групі досліджуваних було 53,47±0,54%, що відповідає нормі, середній показник ВММ становив 41,50±0,52 кг, ЩКТ – 2,2 ±0,03 кг.

Відомо, що РММ відображає якість складу та структури м'язів, що, своєю чергою, залежить від віку людини та рівня її фізичної підготовленості. М'язи молодої людини і осіб, які регулярно виконують фізичні вправи, зазвичай знаходяться в адекватному стані, але в осіб похилого віку та тих, хто не тренується, стан м'язів гірший. Оцінювання

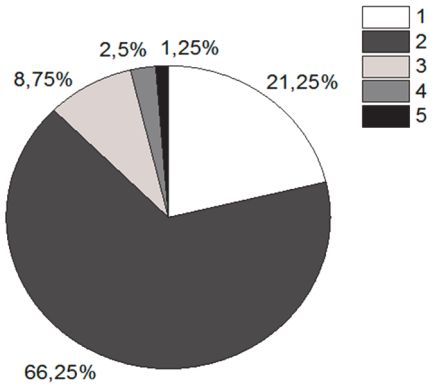

Рис. 1. Розподіл жінок віком 18-22 роки за показником індексу маси тіла

Примітки: 1 – дефіцит маси тіла; 2 – норма; 3 – передожиріння; 4 – ожиріння першого ступеня; 5 – ожиріння другого ступеня

компонентного складу тіла завдяки двочастотній технології аналізу біоелектричного опору дозволило встановити, що високий РММ був притаманний тільки для 6,25% жінок, середній РММ – 78,75%, в 15% молодих жінок цей показник був низьким (**рис. 2**).

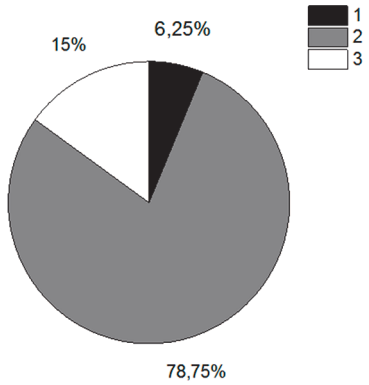

Рис. 2. Оцінювання показника рейтингу м'язової маси молодих жінок віком 18–22 роки

Примітки: 1 – високий; 2 – середній; 3 – низький.

Результатами численних досліджень доведено, що регулярні фізичні навантаження, зокрема, силові тренування, та ріст м'язової маси позитивно впливають на мінералізацію кісткової тканини організму [6]. Тому важливо було з'ясувати, чи існує кореляційний зв'язок між показниками м'язової та кісткової тканин у досліджуваній групі молодих жінок. Внаслідок проведеного кореляційного аналізу було встановлено, що ВММ тісно корелював з ЩКТ (r=0,977, p<0,01).

Відомо, що причина порушення оптимального співвідношення жирового та м'язового компонентів полягає в обмеженні рухової активності [5, 7–9]. Такий стан є не менш небезпечним, ніж ожиріння на тлі збільшеної маси тіла. Зменшення частки м'язової маси тіла призводить до сповільнення основного обміну й порушення метаболічних процесів, що створює потенційний ризик для розвитку метаболічного синдрому та різних супутніх захворювань.

Аналіз отриманих результатів оцінювання параметрів маси тіла виявив достатню кількість жінок із нормальними параметрами загальної маси тіла, проте, разом із цим було встановлено, що співвідношення жирової та м'язової маси не відповідає оптимальному рівню, а м'язова компонента маси тіла розвинена недостатньо (**рис. 3**). У цих випадках йдеться про ознаки або «прихованого» ожиріння, або недостатньо тренованих м'язів.

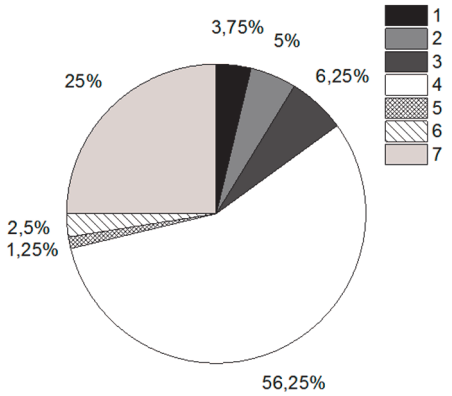

Рис. 3. Оцінювання фізичного розвитку молодих жінок 18–22 років

Примітки: 1 – повнота (ожиріння); 2 – міцна статура; 3 – недостатньо тренована; 4 – звичайна статура (стандарт); 5 – спортивна статура; 6 – худорлява статура; 7 – худорлява і спортивна статура.

Кореляційний аналіз показників компонентів тіла (**табл. 2**) дозволив встановити, що збільшення загального вмісту жирової тканини в організмі призводило до зменшення відносного вмісту води (r=-0,894, p<0,001). Також було виявлено тенденцію до зростання вмісту жирової тканини, що зумовлено збільшенням загальних розмірів тіла молодих жінок, а саме площі тіла (r=0,736, p<0,01). Показники м'язової маси також були зумовлені тотальними розмірами тіла – масою (r = 0,914, p<0,01), зростом (r=0,567, p<0,01) та площею тіла (r=0,958, p<0,01). Гігроскопічність м'язової компоненти спричиняє наявність зворотного кореляційного зв'язку з кількістю води (r=-0,571, p<0,01). Між показниками, що характеризують жирову компоненту, та вмістом води виявлено від'ємний тісний кореляційний зв'язок, зокрема для ВЗЖ (r=-0,894, p<0,01) та ВВЖ (r=-0,664, p<0,01). Сильні кореляційні зв'язки виявлено між показниками ВВ та ІМТ

Таблиця 2 – Кореляційний аналіз взаємозв'язку розмірів та компонентів тіла молодих жінок віком 18–22 років

Показники	ВММ, кг	ВЗЖ,%	ВВЖ, ум. од.	ВВ,%	Площа тіла, $м^2$	Вага, кг	Зріст, см	ІМТ, кг/ $м^2$
ВММ, кг	1							
ВЗЖ,%	0,559**	1						
ВВЖ, ум. од.	0,638**	0,681**	1					
ВВ,%	-0,751**	-0,894**	-0,664**	1				
Площа тіла, $м^2$	0,946**	0,736**	0,682**	-0,847**	1			
Вага, кг	0,914**	0,827**	0,817**	-0,893**	0,958**	1		
Зріст, см	0,567**	0,068	0,054	-0,248*	0,612**	0,370**	1	
ІМТ, кг/ $м^2$	0,761**	0,876**	0,848**	-0,876**	0,796**	0,932**	0,012	1

Примітки: * – p<0,05; ** – p<0,01.

(r=-0,876, p<0,01), ваги тіла (r =-0,893, p<0,01) та площі тіла (r =-0,847, p<0,01), що свідчить про значний вплив на тотальні розміри тіла жирової компоненти.

Обговорення отриманих результатів. Одними з основних причин захворюваності та смертності не тільки українців, але й мешканців інших країн світу, залишаються серцево-судинні захворювання, високий індекс маси тіла і низький рівень рухової активності [9]. Високий індекс маси тіла сприяє зростання ризику розвитку серцево-судинних захворювань, а підвищення рівня рухової активності сприяє його зниженню [1]. На сьогодні можна спостерігати негативні тенденції у стані здоров'я населення України та загальний дефіцит рухової активності. Проте, можна стверджувати, що останнім часом в сучасному українському суспільстві поступово починає формуватися розуміння важливості здорового способу життя і збереження власного здоров'я як найвищої соціальної цінності [10, 11]. Населення все частіше обирає заняття фізичними вправами оздоровчої спрямованості, що переважно залежить від обставин та можливостей. В такому випадку більшість людей прагне підвищити свою працездатність, поліпшити загальне самопочуття, вдосконалити фізичну підготовленість. Не менше уваги приділяється також і раціональному та здоровому харчуванню як запоруці не лише доброго самопочуття, але чинника, що допомагає досягнути гармонійного та збалансованого співвідношення основних компонент тіла людини.

Відомо, що маса тіла та його розміри визначають рівень фізичного розвитку людини, а відносний вміст компонент маси тіла конкретної людини визначається її соматотипом та способом життя [12, 13]. Низкою наукових досліджень встановлено, що жирова компонента маси тіла людини є не тільки одним з показників її статури, а також індикатором харчового статусу та може динамічно змінюватися під впливом різних чинників [12, 14, 15]. М'язова компонента маси тіла людини також є одним з показників її статури та індикатором структурно-функціонального стану організму на різних етапах розвитку. Доведено, що м'язова компонента та кісткова маса можуть змінюватися, що залежить від стану обмінних процесів у відповідному періоді розвитку організму, аліментарного забезпечення нутрієнтного гомеостазу, режиму рухової активності, стану соматичного здоров'я та соматотипу людини [12, 16–18].

Отримані нами результати підтверджують дані дослідження О. Мороз, яка аналізувала компонентний склад тіла жінок першого періоду зрілого віку (21-35 років) [19]. Проте на сьогодні важливо було не тільки дослідити компонентний склад тіла жінок більш молодого віку (18-22 роки), але і за допомогою просвітницьких заходів формувати і розвивати в студенток – майбутніх педагогів, уміння та навички здорового способу життя, зокрема, ті, які найбільше впливають на показники статури, та пов'язані з оптимальним руховим режимом та харчовим раціоном.

Висновки. Аналіз компонентного складу тіла молодих жінок продемонстрував значно більшу кількість випадків порушення оптимального співвідношення компонентного складу тіла, ніж відхилень від норми загального показника маси тіла.

При цьому виявлено осіб з ознаками «прихованого» ожиріння, у яких спостерігали надмірний або перевищений вміст жирового компонента за наявності нормальних показників ІМТ, що може призводити в майбутньому до ризику виникнення діабету другого типу, артеріальної гіпертензії та інших патологій серцево-судинної системи. Виявлено також молодих жінок з недостатнім вмістом жирової тканини, що може негативно позначатися на процесі синтезу естрогену і, загалом, на репродуктивній функції організму.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати свідчать про необхідність проведення просвітницьких заходів серед молодих жінок для кращого усвідомлення наявної проблеми.

Оптимальним підходом є розроблення індивідуальних харчових раціонів та програм рухової активності та відстежування їх ефективності. Виконання фізичних навантажень дадуть змогу усунути гіподинамію, сприятимуть повному використанню отриманої з їжею енергії, попередженню її депонування у вигляді жирових відкладень та стимулювати розвиток м'язової тканини.

References

1. World Health Organization. *The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response*. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T, Editors. WHO Regional Office for Europe; 2007. 324 p.
2. Cuschieri S, Mamo J. Getting to grips with the obesity epidemic in Europe. *SAGE Open Med*. 2016; 4: 2050312116670406.
3. Hartley E, Fuller-Tyszkiewicz M, Skouteris H, Hill B. A qualitative insight into the relationship between postpartum depression and body image. *J Reprod Infant Psychol.* 2020; 2: 1-13.
4. Paans NPG, Bot M, Brouwer IA, Visser M, Penninx BWJH. Contributions of depression and body mass index to body image. *J Psychiatr Res*. 2018 Aug 1; 103: 18–25.
5. Mathew H, Farr OM, Mantzoros CS. Metabolic health and weight: Understanding metabolically unhealthy normal weight or metabolically healthy obese patients. *Metabolism.* 2016 Jan 1; 65(1): 73–80.
6. Pavlova I, Vynogradsky B, Sheremeta S. The Effect Of Resistance Training On Life Quality And Physical Health. *Young Sport Sci Ukr*. 2014; 4: 103–9.
7. Reiner M, Niermann C, Jekauc D, Woll A. Long-term health benefits of physical activity-a systematic review of longitudinal studies [Internet]. 2013. Available from: http://www.biomedcentral.com/1471-2458/13/813
8. Willis LH, Slentz CA, Bateman LA, Shields AT, Piner LW, Bales CW, et al. Effects of aerobic and/or resistance training on body mass and fat mass in overweight or obese adults. *J Appl Physiol*. 2012 Dec 15; 113(12): 1831–7.
9. Koolhaas CM, Dhana K, Schoufour JD, Ikram A, Kavousi M, Franco OH. Impact of physical activity on the association of overweight and obesity with cardiovascular disease: The Rotterdam Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24(9): 933–40.
10. Pavlova Yu. *Ozdorovcho-rekreatsiyni tekhnologiyi ta yakist zhyttya lyudyny* [Recreational technologies and the quality of human life]. Lviv: LDUFK; 2016. 356 p. [Ukrainian]
11. Chekhovska L. *Ozdorovchyy fitnes u suchasnomu suspilstvi* [Wellness fitness in modern society]. Lviv: LDUFK im Ivana Boberskogo; 2019. 296 p. [Ukrainian]
12. Shklyar AS. Somatometrychnyy indeks kistkovoyi masy tila ta yiyi vzayemozv'yazky z fizychnym rozvytkom osib zhinochoyi stati na etapakh postnatalnogo ontogenezu [Somatometric Index of Bone Mass and its Interellations with Physical Development of Women during Postnatal Ontogenesis]. *Visnyk roblem biologiyi i medytsyny*. 2014; 3(115): 251–5. [Ukrainian]
13. Yarmak O, Blagii O, Palichuk Y, Hakman A, Balatska L, Moroz O, et al. Analysis of the factor structure of the physical condition of girls 17-19 year-old. *J Hum Sport Exerc*. 2018; 13(2proc): 259–68.
14. Shklyar AS. Zhyrova komponenta masy tila lyuydyny: antropometrychna otsinka na etapakh postnatalnogo ontogenezu (metodologichni, innovatsiyni ta prykladni aspekty) [Fat component of human body mass: anthropometric assessment at the stages of postnatal ontogenesis (methodological, innovative and applied aspects)]. *Problemy ekologichnoyi ta medychnoyi genetyky i klinichnoyi imunologiyi*. 2014; 1: 34–44. [Ukrainian]
15. Shklyar AS, Cherkashyna LV. Estimation methods and rate of ontogenetically disharmonic bone component of human body mass in various age and gender groups. *Aktualni Problemy Suchasnoyi Medytsyny: Visnyk Ukrayinskoyi Medychnoyi Stomatologichnoyi Akademiyi*. 2016; 16(3 (55)): 190–4.
16. Frolova TV, Olkhovskyy VD, Shklyar SP. Vyvchennya strukturno-funktsionalnogo stanu kistkovoyi tkanyny z urakhuvannyam ekologichnykh ta demografichnykh osoblyvostey: poshyrennya osteopeniyi [Study of the structural and functional state of bone tissue, taking into account environmental and demographic features: the spread of osteopenia]. *Patologiya.* 2006; 3(1): 39–43. [Ukrainian]
17. Povoroznyuk VV, Rudenko EV, Butylyna EV. Strukturno-funktsyonalnoe sostoyanye kostnoy tkany u detey y podrostkov: rezultaty ukraynsko-belorusskogo yssledovanyya [The structural and functional state of bone tissue in children and adolescents: the results of the Ukrainian-Belarusian study]. *Problemy osteologiyi*. 2006; 9: 99–100. [Russian]
18. Povoroznyuk VV, Rudenko EV, Grygoreva NV. Osobennosty faktycheskogo pytanyya u detey y podrostkov: rezultaty ukraynsko-belarusskogo yssledovanyya [Features of actual nutrition in children and adolescents: the results of the Ukrainian-Belarusian study]. *Problemy osteologiyi*. 2006; 9: 98–9. [Russian]
19. Moroz O. Korektsiya komponentnogo skladu tila zhinok pershogo periodu zrilogo viku zasobamy ozdorovchogo fitnesu [Correction of the component composition of the body of women of the first period of adulthood by means of health-improving fitness]. *Molodizhnyy naukovyy visnyk. Seriya Fizychne vykhovannya i sport*. 2012; 7: 87–91. [Ukrainian]

УДК 378.172

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ТЕЛА МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН

Наливайко Н. В., Бардин О. И., Павлова Ю. А.

Резюме. Высокий индекс массы тела остается одной из важнейших причин роста заболеваемости и смертности, поскольку в свою очередь приводит к развитию других неинфекционных заболеваний. Несмотря на широкую практику использования показателя индекса массы тела в мониторинговых исследованиях, для оценки риска развития неинфекционных заболеваний важным остается изучение компонентного состава тела. Актуальными остается выявление группы риска среди молодых женщин.

Цель исследования – проанализировать показатели компонентного состава тела у молодых женщин и определить структуру корреляционных связей между этими показателями. В исследовании приняли участие 90 студенток в возрасте 18-22 лет (M ± SE = 19,3 ± 1,3), которые учились во Львовском национальном университете имени Ивана Франко по специальности среднее образование. Анализировали показатели массы и состава тела – индекс массы тела, содержание общего жира, содержание висцерального жира, содержание мышечной массы, рейтинг мышечной массы, содержание воды и плотность костной ткани. В работе использовали биоэлектрический импедансный анализатор состава тела TANITA RD-953 InnerScan Dual. Анализ компонентного состава тела молодых женщин продемонстрировал значительно большее количество случаев нарушения оптимального соотношения компонентного состава тела, чем отклонений от нормы общего показателя массы тела. Выявлено лиц с признаками «скрытого» ожирения, в которых наблюдали избыточное или повышенное содержание жирового компонента при наличии нормальных показателей индекса массы тела, что может приводить в будущем к риску возникновения диабета второго типа, артериальной гипертензии и других патологий сердечно-сосудистой системы. Выявлено также молодых женщин с недостаточным содержанием жировой ткани, что может негативно сказываться на процессе синтеза эстрогенов и, в общем, на репродуктивной функции организма.

Ключевые слова: антропометрические измерения, индекс массы тела, женщины, здоровье.

UDC 378.172

An Analysis of the Body Composition Indicators of Young Females

Nalyvayko N. B., Bardin O. I., Pavlova Iu. O.

Abstract. A high body mass index remains one of the most important causes of increased morbidity and mortality because it, in turn, causes the development of other non-communicable diseases. Despite the widespread practice of using body mass index in monitoring studies, it is essential to study the component composition of the body to assess the risk of developing non-communicable diseases. The identification of risk groups among young women remains relevant.

The purpose of the study was to analyze the indicators of the component composition of the body in young women and to determine the structure of correlation between these indicators.

Material and methods. The study involved 90 female students aged 18-22 (M ± SE = 19.3±1.3), who studied at the Ivan Franko National University of Lviv on specialty “Secondary education.” The mass and body composition indexes were analyzed in terms of body mass index, total fat content, visceral fat content, muscle mass content, muscle mass rating, water content, and bone density. The bioelectrical impedance analysis with the TANITA RD-953 InnerScan Dual was conducted. Descriptive statistics and correlation analysis were used for statistical data processing. The relationship between the variables was studied with the Pearson coefficient.

Results and discussion. Analysis of the body composition of young women showed a significantly higher number of cases of deviation from the optimal ratio. Persons with signs of "hidden" obesity were identified; in the future, they may lead to the risk of second type diabetes, hypertension, and other pathologies of the cardiovascular system. We identified the young women with insufficient fat content, which may adversely affect estrogen synthesis and, in general, the reproductive function of the body. We found out that there were signs of “hidden” obesity; some of the females had a higher level of a fat component due to the manifestations of standard body mass index indicators, which may lead to a different type of cardiovascular disease. Young women with insufficient fat content were also identified, which may adversely affect the process of estrogen synthesis and, in general, the reproductive function.

Conclusion. The results suggest the need for educational activities among young women. The optimal approach is to develop individualized diets and exercise programs and monitor their effectiveness.

Keywords: anthropometric measurements, body mass index, females, health.

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.

Стаття надійшла 25.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.471
УДК 613.65:796.012.35:796.332

Собко І. М. [1]***, Улаєва Л. О.*** [2]***, Вицько С. М.*** [3]***,***
Золотухін О. О. [4]***, Петренко Ю. М.*** [5]

ЗАСТОСУВАННЯ РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ЗАСОБІВ У ЗМАГАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ФУТБОЛІСТІВ (НА ПРИКЛАДІ СТУДЕНТІВ–ЧЛЕНІВ ЗБІРНОЇ КОМАНДИ НФАУ)

[1] **Харківський національний педагогічний університет імені Г. С. Сковороди, Україна**
[2] **Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна**
[3] **ДВНЗ «Донбаський державний педагогічний університет», Слов'янськ, Україна**
[4] **Харківський національний економічний університет імені С. Кузнеця, Україна**
[5] **Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна**
sobko.iryna18@gmail.com

Для підвищення ефективності змагальної діяльності необхідна єдність процесів впливу фізичного навантаження на організм і процесів відновлення. Тому раціональне і планомірне застосування засобів відновлювання в змагальному періоді визначає ефективність всієї системи підготовки спортсменів різної кваліфікації.

Метою роботи є емпіричне обґрунтування використання реабілітаційних засобів у сполученні з музикотерапію для підвищення рівня комплексної підготовленості студентів, які займаються футболом.

У дослідженні взяло участь 20 студентів Національного фармацевтичного університету, вік 18-21 років, які протягом навчального року приймають участь у змаганнях різного рівня. Послідовний експеримент проводився у змагальному періоді спортсменів з вересня 2019 року по березень 2020 року. Методи: теоретичний аналіз та узагальнення літературних джерел; методи математичної статистики; тестування фізичної підготовленості (човниковий біг 5х20 м, згинання розгинання рук в упорі лежачі за 30 с, піднімання тулуба в сід за 30 с, біг 100 м); тестування функціональних можливостей (проба Руф'є, проба Гєнча); тестування технічної підготовленості (ведення футбольного м'яча за завданням, удари м'яча по воротах на точність попадання, утримання футбольного м'яча на стопі, жонглювання м'яча); тестування психофізіологічного стану за допомогою комп'ютерної програми "Психодіагностика". Були визначені показники швидкості простої зорово-моторної реакції та швидкості складної зорово-моторної реакції вибору.

Розроблено реабілітаційні заходи у сполученні з музикотерапією для відновлення спортсменів: терапевтичні вправи на відновлення; статичні (ізометричні) вправи для профілактики ушкодження кінцівки (суглоба) і відповідних м'язів; кріотерапія; спеціальні вправи з використанням нестабільних платформ.

Висновки: показано, достовірне підвищення показників тестування фізичної, функціональної та технічної підготовленості футболістів ($p<0,05$) в результаті раціонального застосування засобів фізичного навантаження та відновлення у змагальному періоді футболістів.

Ключові слова: реабілітаційні засоби, музикотерапія, відновлення, студенти, футбол, змагальний період.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведено згідно: науково-дослідній роботі, яка фінансується за рахунок державного бюджету Міністерства освіти і науки України на 2019-2020 рр. «Теоретико-методичні основи розробки технологій для відновлення опорно-рухового апарату і функціонального стану і профілактики травматизму та представників різних вікових груп у фізичній культурі і спорті», № держ. реєстрації 0119U100634.

Вступ. На сучасному етапі підготовки студентів, які займаються спортом до змагань різного рівня, різко зросли обсяги й інтенсивність тренувальних навантажень, що призводять до перевантаження опорно-рухового апарату, морфофункціональних змін в тканинах і органах, виникнення травм і захворювань. В цьому зв'язку проблема відновлення так само важлива, як і саме тренування, оскільки неможливо досягти високих результатів тільки за рахунок інтенсивних, об'ємних тренувань. Значні обсяги навантажень під час тренувань і змагань створюють додаткові труднощі при відновленні

спортивної форми [1, 2]. Це не дозволяє своєчасно повернутися у стан, коли адаптаційні здатності організму спортсмена є максимальними, тобто подальші тренування сприяють досягненню більш високих спортивних результатів. Необхідною передумовою підвищення ефективності тренувального і змагального процесу є єдність процесів впливу фізичного навантаження на організм і процесів відновлення. Під впливом правильно і раціонально спланованих фізичних навантажень в організмі паралельно протікають процеси адаптації, які базуються на адекватному перебігу постнавантажувального відновлення. Під час тренувальних навантажень повинен здійснюватися комплексний контроль за процесом адаптації до навантажень і за можливістю їх переносити. На підставі отриманих даних плануються відновлювальні заходи. Комплекси відновлювальних заходів різного обсягу і спрямованості застосовують після тренувальних занять або змагань, у проміжках між виступами, а також у періоди інтенсивних тренувань або після тренувального циклу [3]. Коло засобів відновлення працездатності спортсменів досить широке. Застосування відбудовних засобів залежить від індивідуальних особливостей організму спортсмена, його здоров'я, віку, рівня підготовленості. Тому їх вибір повинен бути більшою мірою індивідуалізованим з метою більш ефективного відновлення функціональних можливостей і подальшого зростання працездатності спортсменів.

За останнє десятиліття велику увагу дослідників зосереджено на використанні реабілітаційних засобів в різних видах спорту [4, 5]. В даному досліджені запропоновано об'єднати реабілітаційні заходи з музикотерапією в змагальному періоді спортсменів, які займаються футболом у закладі вищої освіти. Застосування музичного супроводу також активно використовується в навчально-тренувальному процесі спортсменів [6, 7]. Так, у досліджені Ж. Л. Козіної [8], музичний супровід був ефективно використаний у тренувальному процесі регбістів 16-17 років. Під час виконання тренувальних вправ спортсмени слухали музику таких стилів, як пост-гранж, альтернативний рок, альтернатива метал, хард-рок та ню-метал.

У зв'язку з цим **метою** даного **дослідження** було обґрунтування доцільності використання комплексу реабілітаційних засобів для підвищення рівня комплексної підготовленості студентів, які займаються футболом.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні взяли участь студенти збірної команди з футболу Національного фармацевтичного університету (НФаУ) у кількості 20 осіб (чоловіки віком 18-20 років). До складу збірної команди входили студенти першого–третього курсів з різних факультетів НФаУ, 80% у складі команди – студенти-іноземці.

Організація дослідження. Послідовний експеримент проводився у змагальному періоді спортсменів з вересня 2019 року по березень 2020 року (команда взяла участь у змаганнях з міні-футболу «Спорт протягом життя», змагання з футболу Студентська ліга м. Харкова та Кубок Харкова з футболу, всього було зіграно 28 ігор). На початку експерименту (10.09.2019), в середині (5.01.2020) та в кінці (10.03.2020) дослідження спортсмени пройшли тестування фізичної, технічної підготовленості, функціональних та психофізіологічних можливостей.

У кінці кожного тижневого мікроциклу після останньої гри використовувались реабілітаційні заходи: терапевтичні вправи на відновлення – вправи на збільшення амплітуди рухів; статичні (ізометричні вправи) для профілактики ушкодження кінцівки (суглоба) і відповідних м'язів; кріотерапія (прикладання льоду до нижньої кінцівки, крижані аплікації і обгортання у нерухомому положенні) виконується від 5 до 15 хв, спеціальні вправи з використанням нестабільних платформ: для нижньої частини тулуба (присіди, випади, перекати, стійки на жорсткій опорі однією ногою, друга нога розташовувалася на балансувальній півсфері або на м'ячі); для плечового поясу (віджимання на балансувальній півсфері); для тулуба (згинання-розгинання тулуба в положенні сидячі на балансувальній півсфері) [9].

Заняття тривали 45 хв, під час яких спортсмени виконували індивідуальні завдання, слухаючи при цьому релаксаційні музичні класичні твори Баха, Моцарта, Шуберта, Шопена, Ліста, Чайковського, Дебюссі, Сен-Санса (кожен спортсмен використовував особисті навушники).

Методи тестування *функціональних можливостей*:

1. Проба Генчі. Вимірюється пульс за 30 с у положенні стоячи, далі затримується дихання на повному видиху, після трьох подихів в 3/4 глибини (під час затримання необхідно користуватися затискачем для носа). Час фіксується за секундоміром в секундах. Потім потрібно виміряти пульс за 30 с відразу після відновлення дихання. Якщо тривалість затримки становить менше 34 с, то результат вважається незадовільним. Результат в межах 35-39 с говорить про задовільний показник, а час більше 40 с – про гарний результат.

2. Проба Руф'є. У випробуваного, що знаходиться в положенні лежачи на спині протягом 5 хв, визначають число пульсацій за 15 с (Р1); потім протягом 45 с випробуваний виконує 30 присідань.

Після закінчення навантаження випробуваний лягає, і у нього знову підраховується число пульсацій за перші 15 с (Р2), а потім – за останні 15 з першої хвилини періоду відновлення (Р3). Оцінку працездатності серця роблять за формулою:

Індекс Руф'є = (4 × (Р1 + Р2 + Р3) - 200) / 10

Результати оцінюються за величиною індексу від 0 до 15, причому при значенні індексу менше ніж 3 визначається висока працездатність, від 3 до 6 – середня; від 7 до 9 – задовільна; від 10 до 14 – низька (невиражена дисфункція серцево-судинної системи), 15 і вище – виражена дисфункція серцево-судинної системи.

Для визначення *психофізіологічних можливостей* футболістів реєстрували психофізіологічні показники за допомогою комп'ютерної програми «Психодіагностика» [10]. Були визначені наступні параметри:

- показники швидкості простої зорово-моторної реакції (середнє значення 30 спроб (мс), стандартне відхилення (мс)); тривалість впливу (сигнал) – 900 мс;
- показники швидкості складної зорово-моторної реакції вибору двох з трьох елементів (середнє 30 спроб (мс), стандартне відхилення (мс)); тривалість впливу (сигнал) – 900 мс;

Методи тестування *фізичної підготовленості*: піднімання тулуба в сід за 30 с (кількість разів); човниковий біг 5×20 м (с); згинання розгинання рук в упорі лежачі за 30 с (кількість разів); час бігу на 100 м (с).

Методи тестування *технічної підготовленості*: ведення футбольного м'яча за завданням (м'яч розташовувався на лінії, від лінії на відстані 3 м, 6 м, 9 м стояли три кеглі; за сигналом спортсмен обводив кеглі «змійкою» з правого боку). Фіксувався час виконання (с);

- удари м'яча по воротах на точність попадання. Ворота ділилися на 6 рівних квадратів, м'яч встановлювався на відстані 11 м. Завдання спортсмена - потрапити м'ячом у ці квадрати. Кількість ударів – 18, за одне потрапляння – 1 бал (кількість разів);
- утримання футбольного м'яча на стопі (учасник тестування фіксував м'яч на стопі і тримав його якомога довше). Фіксувався час виконання (с);
- жонглювання м'ячом, кількість набивання м'яча стопою без втрати (кількість разів).

Проведення дослідження не суперечить нормам українського законодавства та відповідає вимогам Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність» від 26 листопада 2015 року № 848-VIII. Кожен учасник підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності учасників.

Статистичний аналіз. Цифровий матеріал був оброблений з використанням традиційних методів математичної статистики за допомогою програм Microsoft Excel, SPSS. За кожним показником визначали середнє арифметичне значення, середньоквадратичне відхилення σ (стандартне відхилення), оцінку достовірності відмінностей між параметрами початкового і кінцевого результатів за t-критерієм Стьюдента з відповідним рівнем значущості (р).

Результати дослідження та обговорення. При проведенні послідовного експерименту було порівняно контрольні показники на початку та в кінці першого етапу, а потім на початку та в кінці другого етапу. Даний вид експерименту було обрану у зв'язку з неможливістю розділити команду на контрольну та експериментальну групу, до того показники рівня фізичної підготовленості у спортсменів даної вікової категорії вже стабілізовані. Результати тестування фізичної та технічної підготовленості студентів-футболістів представлено **на рис. 1.** Показники тестування «удари м'яча по воротах на точність попадання» та «жонглювання м'яча» достовірно ($p<0,05$) покращились на двох етапах. Показники тестування «піднімання тулуба в сід за 30 с» достовірно підвищились ($p<0,05$) в кінці другого етапу.

При порівнянні результатів тестування «бігу на 100 м» та «човниковий біг 5×20 м» достовірних відмінностей між показниками двох етапів не виявлено, але було встановлено достовірне зменшення часу «ведення футбольного м'яча за завданням» на першому етапі ($p<0,05$) та достовірне збільшення часу виконання тестування «утримання

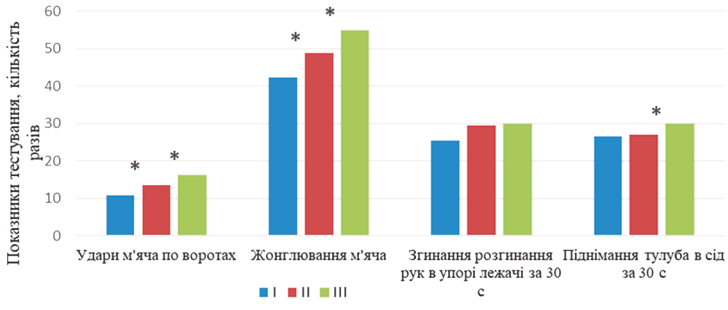

Рис. 1. Динаміка зміни рівня технічної та фізичної підготовленості студентів-футболістів (n=20) у результаті проведення експерименту

Примітки: I – контрольне тестування 10 вересня 2019 р.; II – контрольне тестування 05 січня 2020 р.; III – контрольне тестування 10 березня 2020 р. * - відмінності достовірні при $p<0,05$.

футбольного м'яча на стопі» на першому етапі (p<0,05) (**рис. 2**).

Підвищення показників фізичної та технічної підготовленості футболістів можна пояснити, тим що в цей період проводились активні тренувальні заняття, які поєднувались із запропонованими засобами відновлення. Дане положення узгоджується з даними багатьох авторів щодо правильного підбору та співвідношення засобів відновлення та фізичного навантаження в спорті [11, 12]. Як відмічає В. А. Стасюк [13], для досягнення максимальної спортивної форми футболістів до відповідальних змагань необхідне раціональне поєднання стимулюючих та відновлювальних фаз, тобто режимів навантаження та відпочинку. Адже прогресуючий розвиток тренованості спортсмена є результатом того, що реакції, які спостерігаються в організмі після окремих тренувальних навантажень, не усуваються повністю, а зберігаються і закріплюються необхідними змінами функціональних систем організму спортсменів, що виникають у відновлювальному періоді, які служать основою підвищення тренованості.

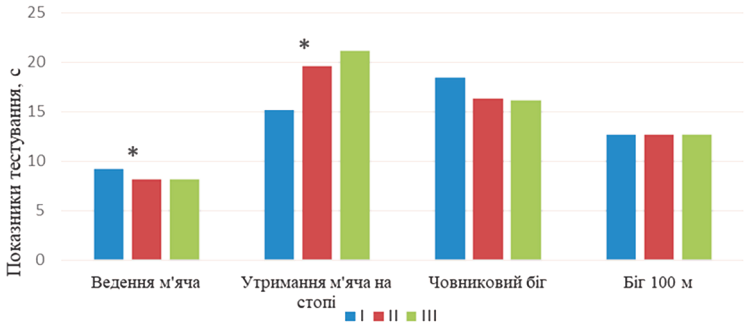

Рис. 2. Динаміка зміни рівня технічної та фізичної підготовленості студентів-футболістів (n=20) у результаті проведення експерименту

Примітки: I – контрольне тестування 10 вересня 2019 р.; II – контрольне тестування 05 січня 2020 р.; III – контрольне тестування 10 березня 2020 р. * - відмінності достовірні при p<0,05.

Для підвищення ефективності відновлювальних заходів багато фахівців підкреслюють необхідність комплексного застосування різних відновлювальних засобів [1, 2, 4]. Саме тому в даному досліджені були поєднані реабілітаційні вправи, спеціальні вправи з використанням нестабільних платформ із музичним супроводом. Музикотерапія використовувалась у якості сприятливого емоційного фону навчально-тренувального заняття. Автори, які досліджують цей напрям підкреслюють, що застосування музики приносить більше задоволення спортсменам ніж «рутинне» навчання, тому тренування із музичним супроводом більш ефективне [8]. Деякі фахівці досліджували вплив музики різного темпу і ладу на динаміку відновлення працездатності після фізичних навантажень в залежності від сили нервової системи і визначали, що вплив музики видозмінює протягом відновлення. Повільна або швидка мажорна музика прискорює, а швидка мінорна уповільнює процеси відновлення незалежно від відмінностей по силі нервової системи [14].

У результаті проведення експерименту значення індексу Руф'є спортсменів показало достовірне (p<0,01) покращення рівня працездатності після трьох та після шести місяців змагального періоду. У результаті проведення функціональної проби Гєнчі час затримки дихання спортсменів на кожному етапі також достовірно (p<0,01) збільшувався. Функціональний стан спортсменів у кінці змагального періоду вказує на підвищення загального рівня тренованості. Щодо показників психофізіологічного стану, то достовірних відмінностей результатів проведення експерименту на обох етапах виявлено не було. (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Показники тестування функціональної підготовленості та психофізіологічних можливостей студентів-футболістів (n=20) у результаті проведення експерименту

Назва тестування	Дата*	Статистичні показники				
		$\bar{x}$	S	m	t	p
Проба Гєнчі, с	I	36,50	2,54	0,57	-2,74	0,01
	II	38,55	2,16	0,48		
	II	38,55	2,16	0,48	-3,53	0,01
	III	41,00	2,22	0,50		
Проба Руф'є, ум.од.	I	5,62	0,68	0,15	3,58	0,01
	II	4,97	0,44	0,10		
	II	4,97	0,44	0,10	4,29	0,01
	III	2,76	0,35	0,08		
Проста зорово-моторна реакція – час латентного періоду, мс	I	255,0	7,63	1,71	1,03	0,72
	II	258,51	13,08	2,93		
	II	258,51	13,08	2,93	-0,06	0,95
	III	258,77	13,65	3,05		
Складна зорово-моторна реакція – час латентного періоду, мс	I	466,74	19,89	1,85	1,07	0,67
	II	460,60	16,14	3,61		
	II	460,60	16,14	3,61	0,99	0,32
	III	465,27	13,31	2,98		

Примітки: ***** – I –тестування 10.09.19 р.; II –тестування 05.01.20 р.; III – тестування 10.03.20 р.

Отримані результати узгоджуються з дослідженнями науковців про застосування реабілітаційних засобів для відновлення працездатності у навчально-тренувальному процесі студентських команд з футболу [13, 15]. Адже високий обсяг та інтенсивність тренувальних навантажень та навчання в університеті студентів-футболістів створюють додаткові труднощі у доборі оптимального режиму роботи і відпочинку, які б мали раціонально забезпечувати повноцінне виконання роботи різної спрямованості та ефективне протікання відновлювальних й адаптаційних реакцій в організмі [15].

Таким чином, аналіз результатів даного експериментального дослідження показав статистично значущі зрушення рівня комплексної підготовленості спортсменів-футболістів, але не виявив достовірного впливу на психофізіологічні показники досліджених спортсменів.

Висновки. Перше дослідження ефективності сформованого нами комплексу засобів відновлення у змагальному періоді у сполученні з раціональною побудовою тренувального процесу довело наявність підвищення рівня фізичної, функціональної та технічної підготовленості футболістів, однак не здійснили істотного впливу на психофізіологічний стан футболістів.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження мають бути направлені на проведення експерименту з формуванням повноцінних контрольних груп з метою отримання більш достовірних результатів.

References

1. Gutareva NV, Muskharina YY, Gutarev VV, Yablochanska EE. The Impact of Physical Therapy on Restoration of the Physical and Mental State of University Students. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport.* 2018; 3(7): 278-82. [Ukrainian]. https://doi.org/10.26693/jmbs03.07.278
2. Tamozhanskaya AV. Substantiation of time periods of information technologies' application in minifootball trainings of universities' first and second year girl students. *Pedagogics, psychology, medical-biological problems of physical training and sports*. 2016; 5: 46–52. [Ukrainian]. doi: 10.15561/18189172.2016.0507
3. Zaidi U. Health and Rehabilitation Science specialities, physical activity and dimensions of wellness among the students of PNU. *Heliyon*, 2020; 6(1): e03204.
4. Kozina ZhL, Sobko IM, Nazarenko D, Glyadya SA. The influence of restorative massage after the competitions on the indicators of the functional capabilities of qualified volleyball players. *Health, sport, rehabilitation*. 2018; 4(2): 64-72. [Ukrainian]
5. Paoliab A, Biancocd A, Battagliacd G, Bellafiorecd M, Grainera A, Marcolina G, et al. Sports massage with ozonised oil or non-ozonised oil: Comparative effects on recovery parameters after maximal effort in cyclists. *Physical Therapy in Sport.* 2013; 14(4): 240-5. https://doi.org/10.1016/j.ptsp.2012.11.004
6. Karageorghis CI, Terry PC, Lane AM. Development and initial validation of an instrument to assess the motivational qualities of music in exercise and sport: The Brunel Music Rating Inventory. *Journal of Sports Sciences*. 1999; 17(9): 713- 24. doi: 10.1080/026404199365579
7. Sheppard JR. Sound of Body: Music, Sports and Health in Victorian Britain. *Journal of the Royal Musical Association*. 2015; 140(2): 343-69. doi: 10.1080/02690403.2015.1075810
8. Kozina ZhL, Kalinicenko VE, Cretu M, Osiptsov AV, Kudryavtsev MD, Polishchuk SB, et al. Influence of music on the level of physical fitness of the students practicing rugby (rugby players students). *Physical education of students*. 2018; 22(3): 120–6. doi: 10.15561/20755279.2018.0302
9. Cieślicka M, Sobko I, Ulaeva L, Ishenko A, Shepelenko T, Tamozhanska G, et al. Improving the protective technique of 13-14-year-old basketball players using rubber bands and unstable platforms. *Journal of Physical Education and Sport*. 2019; 19(130): 903-11.
10. Kozina Z, Iermakov S, Bartík P, Yermakova T, Michal J. Influence of self–regulation psychological and physical means on aged people´s functional state. *Journal of Human Sport and Exercise*. 2018; 13(1): 99-115. doi: 10.14198/jhse.2018.131.10
11. Loch F, Ferrauti A, Meyer T, Pfeiffer M, Kellmann M. Resting the mind – A novel topic with scarce insights. Considering potential mental recovery strategies for short rest periods in sports. *Performance Enhancement & Health.* 2019; 6 (3): 148-55. https://doi.org/10.1016/j.peh.2019.04.002
12. Sabău E, Niculescu G, Gevat C. Traditional and Modern Means of Recovery in Sports: Survey on a Sample of Athletes. *Procedia - Social and Behavioral Sciences.* 2014; 11(1): 498-504.
13. Stasyuk VA. Construction of the training process of qualified football players in the preparatory phase of the second cycle of summer training. *Physical education, sports and human health.* 2017; 10: 485-92. [Ukrainian]
14. Vyatkin BA, Dorfman LY. The influence of music on psychomotorism in connection with the characteristics of neurodynamics. *Psychology Issues*. 2009; 80(1): 94-9. [Russian]
15. Sirenko GG, Bondarev DV, Tsybulsky MV. Means of restoring the working capacity of football players. *Pedagogical sciences: theory, history, innovative technologies.* 2010; 3(5): 337-48. [Ukrainian]

УДК 613.65:796.012.35:796.332

ПРИМЕНЕНИЕ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ СРЕДСТВ В СОРЕВНОВАТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ФУТБОЛИСТОВ (НА ПРИМЕРЕ СТУДЕНТОВ-ЧЛЕНОВ СБОРНОЙ КОМАНДЫ НФАУ)

Собко И. Н. , Улаева Л. А., Вицько С. Н., Золотухин А. А., Петренко Ю. Н.

Резюме. Для повышения эффективности соревновательного процесса необходимо единство процессов влияния физической нагрузки на организм и процессов восстановления. Поэтому рациональное и планомерное применение средств восстановления в соревновательном периоде определяет эффективность всей системы подготовки спортсменов различной квалификации.

Целью работы является эмпирическое обоснование использования реабилитационных средств в сочетании с музыкотерапию для повышения уровня комплексной подготовленности студентов, занимающихся футболом.

В исследовании приняли участие 20 студентов Национального фармацевтического университета, возраст 18-21 лет, которые в течение учебного года принимают участие в соревнованиях различного уровня. Последовательный эксперимент проводился в соревновательном периоде спортсменов с сентября 2019 года по март 2020 года.

Методы: теоретический анализ и обобщение литературных источников; методы математической статистики; тестирования физической подготовленности (челночный бег 5х20м, сгибание разгибание рук в упоре лежа за 30 с, поднимание туловища в сед за 30 с, бег 100 м) тестирование функциональных возможностей (проба Руфье, проба Генчи); тестирование технической подготовленности (ведение футбольного мяча по заданию, удары мяча по воротам на точность попадания, удержание футбольного мяча на стопе, жонглирование мяча) тестирование психофизиологического состояния с помощью компьютерной программы «Психодиагностика». Были определены показатели скорости простой зрительно-моторной реакции и скорости сложной зрительно-моторной реакции выбора.

Разработаны реабилитационные средства в сочетании с музыкотерапией для восстановления спортсменов: терапевтические упражнения на восстановление; статические (изометрические) упражнения для профилактики повреждения конечности (сустава) и соответствующих мышц; криотерапия; специальные упражнения с использованием нестабильных платформ.

Показано, достоверное повышение показателей тестирования физической, функциональной и технической подготовленности футболистов ($p < 0,05$) в результате рационального применения средств восстановления и физической нагрузки в соревновательном периоде футболистов.

Ключевые слова: реабилитационные средства, музыкотерапия, восстановление, студенты, футбол, соревновательный период.

UDC 613.65:796.012.35:796.332

Using Rehabilitation Tools in the Competitive Period of Football Players (on the Example of Students-members of the NFaU National Team)

Sobko I., Ulaeva L., Vitsko S., Zolotukhin O., Petrenko Yu.

Abstract. To increase the efficiency of the competitive process, there should be a unity of the influence of physical activity and recovery processes on the body. Therefore, the rational and systematic use of rehabilitation tools in the competitive period determines the effectiveness of the entire training system for athletes of various qualifications.

The purpose of the work was to give an empirical justification for using rehabilitation tools in combination with music therapy to increase the level of comprehensive preparedness of students involved in football.

Material and methods. The study involved 20 students of the National University of Pharmacy, aged 18-21years, who took part in competitions at various levels during the academic year. A sequential experiment was conducted in the competitive period of athletes from September 2019 to March 2020. In the course of study, we used theoretical analysis and generalization of literary sources. Methods of mathematical statistics were used to process the results of the study. The following exercises were used for testing physical fitness: shuttle run 5x20m, push-ups 30 s, raising the torso to a sitting position for 30 s, running 100 m). Testing of functional capabilities was performed with the help of Rufer test, and Gencha test. Testing technical readiness was conducted when dribbling a soccer ball on an assignment, hitting the ball on goal for accuracy, keeping a soccer ball on the foot, and juggling the ball. To determine the psychophysiological state of the athletes of the experiment, psycho-

physiological indicators were recorded using the “Psychodiagnostics” computer program (the speed of a simple and complex reaction in various testing modes).

Results and discussion. For the recovery of athletes, we developed the following rehabilitation tools in combination with music therapy: therapeutic recovery exercises; static (isometric) exercises for the prevention of damage to the limb (joint) and related muscles; cryotherapy; special exercises using unstable platforms.

Conclusion. The obtained results showed a significant increase in the indicators of testing the physical, functional and technical preparedness of football players ($p < 0.05$) as a result of the rational use of rehabilitation tools and physical activity in the competitive period of football players.

Keywords: rehabilitation tools, music therapy, restoration, students, football, competitive period.

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.

Стаття надійшла 11.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ТЕОРЕТИКО-МЕТОДИЧНІ АСПЕКТИ ФІЗИЧНОГО ВИХОВАННЯ І СПОРТУ

DOI: 10.26693/jmbs05.03.478
УДК 796.332

Адамбеков К. И. [1]***, Илясова А. Н.*** [1]***, Милашюс Казис*** [2]

АСПЕКТЫ ПЕДАГОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ В УЧЕБНО-ТРЕНИРОВОЧНОМ ПРОЦЕССЕ ЮНЫХ ФУТБОЛИСТОВ В ВОЗРАСТЕ 16-17 ЛЕТ

[1]Казахстанский национальный педагогический универстиет им. Абая, Алматы, Республика Казахстан

[2]Витаутас Магнус университет, Академия просвещения, Вильнюс, Литва

kazys.milasius@vdu.lt

При управлении тренировочным процессом юных футболистов необходимым условием является получение постоянного потока информации о результативности проводимой деятельности. Педагогический контроль является одной из форм диагностики подготовленности юных футболистов. Это особенно актуально в Казахстане, где в детско-юношеских спортивных школах тренируется значительное количество юных футболистов, а для оценки изменений их физической и технической подготовленности уделяется еще недостаточное внимание.

Цель исследования – педагогическими методами оценить динамику изменения физической и специальной технической подготовленности юных футболистов в годичном тренировочном цикле.

В исследовании приняло участие 30 футболистов в возрасте 16-17 лет школы футбола г. Алматы. Их средний рост составил 176,8±5,6 см, вес – 71,9±6,7 кг, индекс массы тела – 23,2±1,7. Тренировочная программа подготовки в подготовительном периоде была преимущественно направлена на развитие неспецифических физических качеств, а в соревновательном периоде – на специфические футбольные упражнения.

Были проведены три исследования: первое исследование (I) проведено в начале подготовительного периода – в декабре, второе (II) в конце подготовительного периода, в апреле, третье (III) в середине соревновательного периода в июне. Для оценки физической и технической подготовленности применялись общепринятые тесты.

Результаты исследования показали, что характерным признаком программы исследуемых юных футболистов было то, что в годичном цикле подготовки основное внимание было выделено специфическим футбольным упражнениям, количество которых на каждом из трех этапов исследования составило 59,0%, 66,2% и 69,6% соответственно от общего объема физической нагрузки. Среди специфических футбольных упражнений доминировали командные действия, составляющие соответственно 67,3%, 56,6% и 45,4%. Уровень показателей физической и специальной технической подготовленности в течении тренировочного цикла повысились статистически достоверно.

Ключевые слова: юные футболисты, физическая и техническая подготовленность, специфические и не специфические упражнения.

Постановка проблемы. При управлении тренировочным процессом юных футболистов необходимым условием является получение постоянного потока информации о результативности проводимой деятельности [1, 2]. Этой цели служит система контроля за тренировочным процессом, предлагающая предоставление в доступной форме информации тренерам и спортсменам. Затем возникает вопрос о результативности педагогического контроля, так как в практической деятельно-

сти тренеры встречаются с различными проблемами [3, 4, 5]. К важнейшим из них можно отнести недостаточное количество методов исследований, характеризирующихся высокой объективностью измерений. Диапазон методов контроля, применяемых тренерами по футболу, достаточно велик, но их результаты иногда противоречивы, отдельные методы не связаны логически между собой. Поэтому в практике подготовки футболистов появилась необходимость разработать подход к оценке соответствия выбранных методов контроля тренировочного процесса игроков для эффективного решения тренировочных и соревновательных задач на современном научном уровне [6, 7, 8].

Педагогический контроль является одной из форм диагностики подготовленности юных футболистов. Применяя на практике данные педагогического контроля, футболисты испытывает на себе результативность тренировочных нагрузок, вместе с тренером сравнивает их с предшествующими показателями, анализирует субъективные реакции организма, оценивает достоверность параметров примененных тестов [9, 10, 11].

К труднейшим задачам педагогического контроля следует отнести оценку двигательных способностей юных футболистов, так как до сих пор еще недостаточного определены соотношения между двигательными способностями и координационными возможностями.

В последние годы увеличилось количество научных работ, посвященных методам отбора юных спортсменов. Авторы часто предлагают различные методы отбора, опираясь чаще всего на результаты собственных исследований [12, 13]. Отбор юных перспективных футболистов происходит чаще всего в процессе многолетней подготовки. На первом этапе критериями отбора служат признаки физического развития, данные физической подготовленности, уровень функциональных возможностей, психологические показатели. Эти же показатели используется и на следующих этапах многолетней подготовки, и в контроле тренировочного процесса [14]. Применение в контроле слишком большого количества разных показателей с одной стороны, повышает прогностическую значимость результатов, а с другой – часто вносит сомнения в формирование соответствующей оценки. Исходя из этого, предлагается применять комплексную систему оценки перспективных молодых спортсменов. Для этого предполагается разработать основные шкалы, позволяющие сформулировать интегральные прогностические оценки. К числу важных и неотложных задач следует отнести разработку системы ранней диагностики (определенное количество прогностических тестов). Контроль давала бы возможность не только оценить состояние физического развития и перспективы спортсмена, но и формулировать рекомендации, касающиеся организации тренировочного процесса [15]. Желательно также для каждого периода тренировочного процесса разработать свой модельно-диагностический комплекс тестов [16].

Что касается юных футболистов, то в тренировочном процессе необходимым элементом является контроль динамики физического развития, общей физической подготовленности [17, 18]. Подбор показателей для оценки этих параметров не вызывает трудностей. В состав комплексов входит тесты: подтягивание на перекладине, сгибание и разгибание рук в упоре на брусьях, выпрыгивание вверх с места, бег на 60 м, бег на 300 м. Для всего комплекса тестов разработаны школы оценок в диапазоне от 1 до 100 очков [19, 20, 21].

Для использования в обучении и тренировке, для тестирования юных футболистов может быть также предложен комплекс тестов "Eurofit". С помощью унифицированных измерений можно определить эффективность системы физического воспитания и спорта в разных странах, выявить естественные и социальные факторы, оказывающие влияние на физическую подготовленность молодёжи. Этот комплекс характеризируется высокой точностью, достоверностью и информативностью, что соответствует требованиям для проведения научных исследовании (Eurofit, 1988) [22]. Он состоит из следующих тестов: "маятниковый бег 10´5 м, тест PWC_{170}, кистевая динамометрия, прыжок в длину с места, вис на перекладине, поднятие туловища из положения лежа на спине, частота движений, наклоны вперед сидя, сохранение равновесия стоя на одной ноге (тест фламинго).

Анализ источников литературы показывает, что современный тренировочный процесс юных футболистов требует постоянного поиска в области теоретических исследований. Однако в Казахстане количество публикаций по этой проблеме явно недостаточно, и при этом тренеры ощущают недостаток в соответствующем научно-методическом обеспечении их педагогической деятельности.

Цель исследования – оценка динамики изменения физической и специальной технической подготовленности юных футболистов в годичном тренировочном цикле. с помощью педагогических методов.

Методы и организация исследования. В исследовании приняло участие 30 футболистов в возрасте 16-17 лет школы футбола г. Алматы. Их средний рост составил 176,8±5,6 см, вес – 71,9±6,7 кг,

индекс массы тела (ИМТ) – 23,2±1,7. Тренировочная программа подготовки в подготовительном периоде была преимущественно направлена на развитие неспецифических физических качеств, а в соревновательном периоде – на специфические футбольные упражнения. Юные футболисты тренировались 5-6 дней за неделю. Годичный цикл тренировки продолжался от ноября по июль и был разделён на 38-недельных микроциклов; всего проведено 228 тренировочных занятий.

Проведены три исследования специальной физической и технической подготовленности юных футболистов. Первое исследование (I) проведено в начале подготовительного периода – в декабре, второе (II) в конце подготовительного периода, в апреле, третье (III) в середине соревновательного периода в июне.

Для оценки физической подготовленности были применены следующие тесты: бег на 30 м, прыжок в длину с места, прыжок в верх с места, челночный бег 5´10 м, тест на ловкость (шестиугольник), бег на 400 м, бег продолжительностью 12 мин – тест Купера. Для оценки специальной физической и технической подготовленности применялись следующие тесты – бег на 30 м с ведением мяча, бег 5´30 м с ведением мяча с препятствиями, удар по мячу на дальность (сумма расстояния удара по мячу правой и левой ногой), выбрасывание с аута набивного мяча весом 2 кг на дальность [7, 23]. На проведение исследования было получено разрешение Комитета по этике КГПУ им. Абая (Алматы, Республика Казахстан).

Результаты исследования были обработаны методами математической статистики. Подсчитаны средние арифметические значения их стандартное отклонение, погрешность арифметического значения, подсчитан коэффициент вариации, представлены максимальные и минимальные значения данных. Для определения статистической достоверности изменения показателей применен критерий Стьюдента (t). Разница данных достоверной считалось при $p < 0,05$.

Результаты исследования. В подготовке юных футболистов тренировочные занятия носят в основном комплексный характер. Тренерами исследуемых юных футболистов были взяты ориентиры на групповые и индивидуальные действия двигательной активности. В первые 3-4 недели подготовительного периода были применены нагрузки аэробной направленности. Анализ данных, представленных в **таблице 1**, показывает, что в структуре микроциклов в начале подготовительного периода (I) общий объем физической нагрузки составил 830 мин (13 час 50 мин), а объем футбольных упражнений составил 59,0% от общего объема физической нагрузки. На долю упражнений командной тактики было отведено 67,3% объема нагрузки, на групповые – 22,5%, на индивидуальные – 10,2%. Такое соотношение специальных упражнений позволяет работать над формированием командной игры и не упускать при этом из вида повышение эффективности действий групп игроков в обороне, в атаке и при переходе от обороны к атаке, и наоборот.

Таблица 1 – Модельная структура и содержание недельных тренировочных микроциклов юных футболистов на разных этапах подготовки

Направленность упражнений	Упражнения	Этап обследования		
		I	II	III
Специфические упражнения	Командные	330	300	250
	Групповые	110	140	180
	Индивидуальные	50	90	120
Всего футбольных упражнений, мин		490	530	550
Неспецифические упражнения	Координационные	120	70	60
	Скоростно-силовые	70	80	90
	На выносливость	90	60	30
	На гибкость	90	60	60
Всего футбольных упражнений, мин		340	270	240
Недельный объем нагрузки, мин		830	800	790

В конце подготовительного периода, приближаясь к соревновательному периоду, общий объем физической нагрузке за недельный микроцикл снизился до 800 мин (13 час 20 мин). Из них 530 часов (66,2%) составляли специфические футбольные упражнения. На долю командных упражнений отводилось 56,6%, на групповые – 26,4%, на индивидуальные – 17,0% от общего времени, отводимого для специфических футбольных упражнений.

Структура и содержание физической нагрузки, выполняемой в микроциклах соревновательного периода, еще больше изменилась в сторону увеличения объема специфических упражнений. Общий объем физической нагрузки в недельном микроцикле составил 790 мин (13 час 10 мин). На долю футбольных упражнений отведено 69,6 % от общего объема подготовленности физических упражнений, при этом на долю командных упражнений отведено 45,4%, групповые упражнения составляют 32,7%, индивидуальные – 21,9%. Общий объем неспецифических упражнений в этом периоде составило 240 мин (30,4%). Сравнивая данные, следует отметить, что приближаясь к соревновательному периоду, наблюдается увеличение объема индивидуальных футбольных упражнений и при этом меньше времени на тренировках отводится командным упражнениям. Можно заметить,

что общее время, отводимое на выполнение неспецифических упражнений, к соревновательному периоду уменьшается.

Педагогический контроль общей и специальной подготовленности осуществлялся одиннадцатью тестов. Уровень показателей физической подготовленности у юных футболистов за исследуемый период значительно повысился (**табл. 2**). Так результаты бега на дистанции 30 м улучшились в среднем от 4,53±0,02 с в первом исследовании до 4,39±0,02 с в третьем исследовании (p=0,001).

Установлено, что эффективность движения футболистов в вертикальном направлении значительно повысилось: результат прыжка вверх увеличился в среднем от 42,33±0,91 до 52,73±1,13 см (p <0,000). Также значительно повысился и результат прыжка в длину с места – в среднем от 247±1,42 до 261,47±1,6 см (p = 0,000).

Зафиксировано статистически достоверное увеличение результатов ловкости, на что указывает более высокая эффективность прыжков в шестиугольнике, которая улучшилась в среднем от 13,66±0,28 до 12,67±0,25 с (p=0,007). Результат челночного бега в упражнении 5´10 м улучшился с 14,11±0,06 до 13,29±0,05 с (p=0,000) (**табл. 3**).

Результат (время) бега на 400 м, отражающий анаэробную гликолитическую мощность, так же достоверно улучшился и составил в среднем от 61,07±0,59 до 55,87±0,84 с (p=0,000). При выполнении аэробной нагрузки (бег продолжительностью 12 мин) так же были достоверно улучшены результаты (p=0,07) (**табл. 4**).

Результаты специфических игровых упражнений также улучшились. Так, время бега 30 м с ведением мяча улучшилось незначительно, составив в среднем от 4,74 до 4,72 с, тогда как результат бега с ведением мяча 5´30 м с препятствиями улучшился более значительно – в среднем от 26,24±0,18 до 25,19±0,26 с (p=0,001). Сума удара по мячу на дальность обеими ногами также увеличилась статистический достоверно (p=0,000). Результат выбрасывания набивного мяча обеими

Таблица 2 – Изменение показателей физической подготовленности юных футболистов за исследуемый период

Показатели и стат. критерии	30 м			Прыжок в длину			Прыжок в высоту		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
X	4,53	4,48	4,39	247,53	254,40	261,47	42,33	48,33	52,73
Sx	0,02	0,02	0,02	1,42	1,62	1,60	0,91	0,96	1,13
S	0,08	0,07	0,07	5,50	6,29	6,21	3,52	3,74	4,37
V%	1,68	1,67	1,56	2,22	2,47	2,37	8,31	7,73	8,28
Min	4,38	4,33	4,22	236,00	238,00	246,00	36,00	42,00	44,00
Max	4,62	4,58	4,50	258,00	266,00	272,00	47,00	53,00	58,00
p I-II	0,043			0,002			0,000		
p I-III	0,000			0,002			0,000		
p II-III	0,000			0,002			0,003		

Таблица 3 – Изменение показателей физической подготовленности юных футболистов за исследуемый период

Показатели и стат. критерии	Время челночного бега в упражнении 5´10 м, с			Ловкость, с		
	I	II	III	I	II	III
X	14,11	13,67	13,29	13,66	13,16	12,67
Sx	0,06	0,05	0,05	0,28	0,28	0,25
S	0,24	0,18	0,21	1,10	1,08	0,96
V%	1,67	1,32	1,58	8,06	8,20	7,57
Min	13,70	13,30	12,90	11,80	11,40	11,00
Max	14,50	13,90	13,60	15,60	15,00	14,30
p I-II	0,000			0,110		
p I-III	0,000			0,007		
p II-III	0,000			0,101		

Таблица 4 – Изменение показателей физической подготовленности юных футболистов за исследуемый период

Показатели и стат. критерии	Время бега на 400 м, с			Бег 12 мин, м		
	I	II	III	I	II	III
X	61,07	58,00	55,87	3234,53	3269,40	3300,13
Sx	0,59	0,37	0,41	31,90	30,71	29,88
S	2,28	1,41	1,60	123,55	118,94	115,72
V%	3,74	2,44	2,86	3,82	3,64	3,51
Min	58,00	56,00	53,00	3075,00	3123,00	3160,00
Max	65,00	61,00	59,00	3514,00	3542,00	3560,00
p I-II	0,000			0,219		
p I-III	0,000			0,072		
p II-III	0,003			0,239		

руками из-за головы повысился в среднем от 22,67±0,96 до 28,86±0,52 м (p=0,000) (**табл. 5**).

Обсуждение. Сравнивая объем физической нагрузки, зарегистрированный у исследуемых юных футболистов, с данными других авторов, следует отметить, что этот показатель в отдельных микроциклах подготовки соответствует данным, указываемым в источниках литературы [24]. Структура физических упражнений изученного нами тренировочного процесса соответствует данным, представленным ранее T. Little, A. Williams [25], E. Rampinini et al. [26], которые полагают, что основными мероприятиями во время тренировочных занятий являются обучение и совершенствование индивидуальных, групповых и командных действий, техническая и тактическая подготовка.

Каждый этап подготовки исследуемых нами юных футболистов имел целенаправленные программы подготовка в разных микроциклах. Как полагают другие авторы, [27, 28], это является основным залогом дальнейшего совершенствования исследуемых игроков в футбол. Но при этом, по мнению авторов недавних исследований D. Rodriguez-Rosell et al. [18], C. Jones et al. [29], необходимо больше обращать внимания не только на возрастной критерии, но и на физическую подготовленность юных футболистов, группировать их по физиологическому профилю [10]. В этом аспекте обращает на себя внимание работа Е. Митовой и В. Матяша [30], в которой изучались вопросы совершенствования технической подготовки юных футболистов и было доказано, что разработанная ими экспериментальная методика технической подготовки футболистов в годичном цикле является более эффективной по сравнению с общепринятой учебной программой ДЮСШ.

Результаты исследования показали, что к каждому этапу обследования показатели физической и специальной подготовленности улучались, что указывает на целенаправленность тренировочного процесса на разных этапах подготовки. В современном футболе большое значение имеет анаэробно-алактатная и гликолитическая мощность мышц, так как интенсивная мышечная работа в футбольных действиях продолжается от 3-10 сек и до максимум 1-2 мин.

Данные нашего исследования показывают, что результаты физической подготовленности юных футболистов в годичном цикле значительно повысились. Аналогичные данные представляют в сегодняшних исследованиях I. Loturco et al. [21], R. Ramirez-Campillo [31] обоснованно полагая, что для оценки анаэробной алактатной мощности мышц основными тестями является бег на 30 м, прыжок в высоту, прыжок в длину с места, тест на ловкость. Для развития силы игроков G. Tano et al. (2016) [32] предлагает больше применять силовых упражнений динамического характера. Для оценки гликолитической мощности мышц и вклада этого механизма в общее энергообразование наиболее подходящим является тест бега на 400 м. Было показано, что и по этому критерию результаты у обследованных нами футболистов в течение годичного макроцикла значительно повысились.

По мнению С. Журид [33], улучшение результатов специальной подготовленности создает возможность приобрести превосходство во времени и пространстве в разных игровых ситуациях, на что указывает повышение результатов движения с мячом и без него. И это является одним из основных критериев повышения технического мастерства игроков в современном футболе.

Выводы. Структура и содержание программы подготовки юных футболистов в возрасте 16-17 лет соответствует требованиям, предъявляемым к современной системе подготовки футболистов.

Таблица 5 – Изменение показателей специальной технической подготовленности юных футболистов за исследуемый период

Показатели и стат. критерии	Бег 30 м с ведением мяча, с			Бег 5´30 м с ведением мяча препятствиями, с			Удар по мячу на дальность обеими ногами, м			Выбрасывание набивного мяча из-за боковой линии, м		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
X	4,74	4,72	4,72	26,24	25,74	25,19	79,93	84,53	89,67	22,47	25,20	28,80
Sx	0,04	0,06	0,09	0,18	0,21	0,26	0,77	0,81	0,96	0,53	0,49	0,52
S	0,17	0,23	0,36	0,71	0,82	1,00	2,99	3,14	3,72	2,04	1,90	2,00
V%	3,67	4,93	7,60	2,71	3,20	3,95	3,74	3,71	4,14	9,08	7,53	6,94
Min	4,52	4,45	4,38	25,20	24,70	23,80	75,00	80,00	85,00	18,00	22,00	25,50
Max	5,10	5,24	5,61	27,30	27,15	27,00	84,00	88,00	95,00	25,50	28,00	32,00
p I-II	0,399			0,041			0,000			0,000		
p I-III	0,398			0,001			0,000			0,000		
p II-III	0,473			0,055			0,000			0,000		

О ее эффективности можно судить по результатам педагогического контроля на разных этапах подготовки в динамике годичного макроцикла.

1. Характерным признаком программы исследуемых юных футболистов явился тот факт, что основное внимание в годичном цикле подготовки уделено специфическим футбольным упражнениям, количество которых на каждом из трех этапов исследования составило 59,0%, 66,2% и 69,6% соответственно от общего объема физической нагрузки. Среди специфических футбольных упражнений доминировали командные действия, составляющие соответственно 67,3%, 56,6% и 45,4%.
2. Уровень показателей физической подготовленности в течение тренировочного цикла значительно повысился; статистически достоверно улучшились показатели, отражающие анаэробно -алактатную мощность мышц (бег на 30 м, прыжки). Так же значительно улучшились показатели упражнений, отражающие координационные способности юных футболистов.
3. Показатели специальной технической подготовленности за экспериментальный период статистически достоверно улучшились, за исключением результатов теста ведения мяча на 30 м. Статистически достоверное улучшение специфических и не специфических упражнений, выполняемых юными футболистами, в годичном цикле подготовки может быть основой для педагогической оценки дальнейшего эффективного повышения спортивного мастерства.

Перспективы дальнейших исследований. В свете проведенной системной работы логичным представляется дальнейшее внедрение в тренировочный процесс юных футболистов комплексов специальных упражнений в динамике мезо- и микроциклов с разными механизмами энергообеспечения и оценка их эффективности, т.е. при развитии тех или иных двигательных качеств.

Авторы этого исследования подтверждают, что исследование и публикация результатов не были связаны с какими-либо конфликтами в отношении коммерческих или финансовых отношений, отношений с организациями и / или лицами, которые могли быть связаны с исследованием, и взаимоотношений соавторов статьи.

References

1. Stratton G, Reilly T, Williams AM, Richardson D. *Youth Soccer: From Science to Performance*. 2004; Routledge; London.
2. Bedoya A, Miltenberger M, Lopez R. Plyometric training effects on athletic performance in youth soccer athletes: A systematic review. *Journal of Strength and Conditioning Research.* 2015; 29(8): 2351-60. doi: 10.1519/JSC.0000000000000877
3. Le Gall F, Carling C, Williams M, Reilly T. Anthropometric and fitness characteristics of international, professional and amateur male graduate soccer players from an elite youth academy. *Journal of Science of Medicine and Sport*. 2010; 13(1): 90-4. doi: 10.1016/j.jsams.2008.07.004
4. Gražulis D, Kareiva S. The effectiveness of playing performance of young lithuanian soccer players. *Sport Science.* 2013; 1(71): 48-54.
5. Ramirez-Campillo R, Alvarez C, Sanchez-Sanchez J, Slimani M, Gentil P, Chelly M, et al. Effects of plyometric jump training on the physical fitness of young male soccer players: Modulation of response by inter-set recovery interval and maturation status. *Journal of Sports Sciences.* 2019; 37(2)3: 2645-52.
6. McGarry T. Soccer as a dynamical system: some theoretical considerations. In: *Science and Football*. Routledge; London. 2005; 570–9.
7. Adambekov Y. Evaluation of technical and tactical preparationof young football players of Kazakhstan. *Sport Science*. 2013; 1 (71): 54-8.
8. Adambekov K, Adambekov Y, Achmetova E. Formation of physical and functional development structure of a high qualification football team. *Sport Science*. 2014; 2 (76): 26-32.
9. Enoksen E, Staxrud M, Tønnessen E, Shalfawi S. The effect of supervised strength training on young elite male soccer players' physical performance. *Serbian Journal of Sports Sciences*. 2013; 7(4): 195-201.
10. Abade E, Leite N, Castagna C, Sampaio J. Classifying young soccer players by training performances. *Perceptual and Motor Skills*. 2014; 119(3): 971-84.
11. Suarez-Arrones L, Lara-Lopez P, Torreno N, Saez de Villarreal E, Di Salvo V, Mendez-Villanueva A. Effects of strength training on body composition in young male professional soccer players. *Sports (Basel, Switzerland)*. 2019; 7(5).
12. Lawrence I. Talent identification in soccer: A critical analysis of contemporary psychological research. *Soccer Journal*. 2008; 55(1); 24–8.
13. Botagariev T, Aytkhozhin A. Problems in forming professional competences of football managers under integrated trainings conditions in higher education settings: a review. *Sport Science.* 2016; 2(84): 2–9.
14. Reilly T, Williams AM, Richardson D. Identifying talented players. In: T. Reilly, A. M. Williams (Eds.), *Science and Soccer* (2nd ed.). London: Routledge; 2003. p. 307-26.

15. Malina RM. Growth and maturity status of young soccer players. In: T. Reilly and T. Williams (eds) *Science and Soccer* (2nd ed). London: Routledge; 2003. p. 287-306.
16. Vaeyens R, Malina R, Janssens M, Van Reterghem B, Bourgois J, Vrijens J, et al. Multidisciplinary selection model for youth soccer: the Ghent Youth Soccer Project. *British Journal of Sports Medicine.* 2006; 40(11): 928-34. doi: 10.1136/bjsm.2006.029652
17. Guba VP, Leksakov AV, Antypov AV. *Yntegralnaya podgotovka futbolystov*. M: Sovetskyy sport; 2010. 208 s. [Russian]
18. Rodríguez-Rosell D, Franco-Márquez F, Mora-Custodio R, González-Badillo JJ. Effect of high-speed strength training on physical performance in young soccer players of different ages. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2017; 31(9): 2498-508.
19. Franks A, Williams AM, Reilly T, Nevill A. Talent identification in elite youth soccer players: physical and physiological characteristics. *Journal of Sport Sciences*. 1999; 17: 812.
20. Loturco I, Tricoli V, Roschel H, Nakamura F, Cal Abad C, Kobal R, et al. Transference of traditional versus complex strength and power training to sprint performance. *Journal of Human Kinetics*. 2014; 41: 265-73. doi: 10.2478/hukin-2014-0054
21. Loturco I, Pereira L, Reis V, Bishop C, Zanetti V, Alcaraz P, et al. Power training in elite young soccer players: Effects of using loads above or below the optimum power zone. *Journal of Sports Sciences*. 2019; 1-7.
22. *Tests of Physical Fitness*. Handbook for the EUROFIT. Roma; 1988.
23. Chamari K, Hachana Y, Ahmed Y, Galy O, Saghaier F, Chatard J, et al. Field and laboratory testing in young elite soccer players. *Biritish Journal of Sports Medicine*. 2004; 38: 191-6.
24. Milanović Z, Pantelić S, Kostić R, Trajković N, Sporiš G. Soccer vs. running training effects in young adult men: which programme is more effective in improvement of body composition? Randomized controlled trial. *Biology of Sport.* 2015; 32(4): 301-5.
25. Little T, Williams A. Suitability of soccer training drills for endurance training. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2006; 20(2): 316-9.
26. Rampinini E, Impellizzeri F, Costagna C, Abt G, Chamai K, Sassi A, et al. Factors influencing fiziological responses to small-sided soccer games. *Journal of Sport Sciences.* 2007; 25(6): 659-66.
27. Mujika I, Santisteban J, Castagna C. In-season effect of short-term sprint and power training programs on elite junior soccer players. *Journal of Strength and Conditioning Research.* 2009; 23(9): 2581-87.
28. Panagoulis Ch, Papanikolaou Z, Patsiaouras A, Manouras N. Comparison of two physical conditioning programs in improving aerobic endurance in moderately trained youth amateur soccer players during the preparation period. *Journal of Physical Education and Sport.* 2013; 13(3): 419-24.
29. Jones C, Visek AJ, Barron MJ, Hyman M, Chandran A. Association between relative age effect and organisational practices of American youth football. *Journal of Sports Science.* 2018; 37(10): 1146-53. doi: 10.1080/02640414.2018.1546545
30. Mitova E, Matyash V. Improving the technical training of football players based on the control of discriminatory signs when performing combinations of techniques in the game. *Nauka v olimpiyskom sporte.* 2016; 2: 45-50.
31. Ramirez-Campillo R, Alvarez C, García-Pinillos F, Gentil P, Moran J, Pereira L, et al. Effects of plyometric training on physical performance of young male soccer players: potential effects of different drop jump heights. *Pediatric Exercise Science.* 2019; 31(3): 306-13.
32. Tano G, Bishop A, Climstein M. De Beliso M. The reliability of the prowler in high school male football players. *Journal of Sport Science*. 2016; 4(4): 183-8.
33. Jurid SN. Model characteristics of the technical and tactical actions of young football players of 15 and 17 years of various game roles [interactive]. 2007. [Internet] Available from: www.nbuv.gov.ua/portal/Soc_gum/Snsv/2007-12/07zsnria.pdf]

УДК 796.332

АСПЕКТИ ПЕДАГОГІЧНОГО КОНТРОЛЮ В НАВЧАЛЬНО-ТРЕНУВАЛЬНОМУ ПРОЦЕСІ ЮНИХ ФУТБОЛІСТІВ ВІКОМ 16-17 РОКІВ

Адамбеков К. І., Ілясова А. Н., Мілашюс К.

Резюме. При управлінні тренувальним процесом юних футболістів необхідною умовою є отримання постійного потоку інформації про результативність проведеної діяльності. Педагогічний контроль є однією з форм діагностики підготовленості юних футболістів. Це особливо актуально в Казахстані, де в дитячо-юнацьких спортивних школах тренується значна кількість юних футболістів, а для оцінки змін їх фізичної та технічної підготовленості приділяється ще недостатня увага.

Мета дослідження – педагогічними методами оцінити динаміку зміни фізичної та спеціальної технічної підготовленості юних футболістів в річному тренувальному циклі.

У дослідженні взяло участь 30 футболістів у віці 16-17 років школи футболу м. Алмати. Їх середнє зростання склало 176,8±5,6 см, вага – 71,9±6,7 кг, індекс маси тіла – 23,2±1,7. Тренувальна програма підготовки в підготовчому періоді була переважно спрямована на розвиток неспецифічних фізичних якостей, а в змагальному періоді – на специфічні футбольні вправи.

Були проведені три дослідження: перше дослідження (I) проведено на початку підготовчого періоду – в грудні, друге (II) в кінці підготовчого періоду, в квітні, третє (III) в середині змагального періоду в червні. Для оцінки фізичної і технічної підготовленості застосовувалися загальноприйняті тести.

Результати дослідження показали, що характерною ознакою програми досліджуваних юних футболістів було те, що в річному циклі підготовки основна увага була виділено специфічним футбольним вправ, кількість яких на кожному з трьох етапів дослідження склало 59,0%, 66,2% і 69,6% відповідно від загального обсягу фізичного навантаження. Серед специфічних футбольних вправ домінували командні дії, що становлять відповідно 67,3%, 56,6% і 45,4%. Рівень показників фізичної і спеціальної технічної підготовленості протягом тренувального циклу підвищилися статистично достовірно.

Ключові слова: юні футболісти, фізична і технічна підготовленість, специфічні і неспецифічні вправи.

UDC 796.332

Aspects of Pedagogical Control in the Training Process of Young Football Players' (aged 16-17)

Adambekov K. I., Yljasova A. N., Milasius K.

Abstract. Reliable information on young football players' body and functional capacities change plays an important role in their training process. Control of training process and athletes' body condition during various stages of their preparation process facilitates gathering necessary information.

Pedagogical control of athletes' training is one of the methods to establish the level of their preparedness, the important task of it being evaluation of young football players' motor skills. In Kazakhstan football schools with numerous young players this control is very important, as attention to the change of the athletes' body and functional capacity change during the training process is not yet sufficient.

The purpose of this study was to perform evaluation on young football players' (aged 16-17) physical and special technical preparedness indices change during the annual training cycle using the methods of pedagogical control.

Material and methods. 30 young football players (aged 16-17) were tested, their average height was 176.8±5.6 cm, average body mass was 71.9±6.7 kg, BMI was 23.2±1.7. Three tests on physical and technical preparedness were carried out in December, April and June. Body fitness level was established using Eurofit testing battery.

Results and discussion. The process of young football players' training has a complex character. It became clear that coaches of the tested athletes within the training process were more focused in group and individual motor actions of the players. At the beginning of the preparatory period, the end of it and during the competitive period, weekly training load respectively amounted in 830, 800 and 790 min. Approach to the competitive period was marked by diminished amount in team actions with increased number of group and individual actions. Increase in football players' fitness indices in line with special technical preparedness indices level during yearly training cycle was observed.

Conclusion. Characteristic feature of young football players' training program was the focus on special preparatory actions, the amount of which during the time from the beginning of preparatory to the middle of competitive was 59.0, 66.2 and 69.6 % from total training load, accordingly. Indices of special technical preparedness during training cycle had a statistically significant increase. Improved results of young football players' specific and non-specific physical and technical training exercises during annual training cycle might serve as a criterion for future pedagogical evaluation of athletes' excellence.

Keywords: young football players, training, physical and technical preparedness, specific and nonspecific physical exercises

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.

Стаття надійшла 15.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.486
УДК 796.071.4

Коробейніков Г. В.[1], Вольський Д. С.[1], Жирнов О. В.[1], Чернозуб А. А.[2]

АНАЛІЗ БІОМЕХАНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ РУХОВИХ ДІЙ КВАЛІФІКОВАНИХ КІКБОКСЕРІВ

[1]Національний університет фізичного виховання і спорту України, Київ, Україна
[2]Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна
k.george.65.w@gmail.com

Апелюючи даними наведеними у сучасній науково-методичній літературі можна стверджувати, що моніторинг біомеханічних показників рухових дій є невід'ємною складовою підвищення ефективності тренувального процесу спортсменів єдиноборців. Біомеханічні технології, методи та підходи, що застосовуються у в практиці підготовки кваліфікованих спортсменів, на сьогоднішній день мають високу значимість використання в спорті вищих досягнень. Крім того, запорукою високого змагального результату спортсменів є ретельний науковий пошук та впровадження способів виконання рухових дій та оптимізація навичок в умовах зростання рівня спортивної майстерності.

У статті наведені матеріали та результати дослідження біомеханічних показників, що відображають рухові дії у кваліфікованих кікбоксерів.

Встановлено, що у реалізацію рухів типу ударної дії в кікбоксингу залучені як спільні з іншими видами рухів, так і специфічні механізми їх побудови. Загальним для всіх рухів є механізм передачі кількості енергії від масивних ланок тіла до менш потужних і далі - до об'єкту на який спрямований удар.

Отримані результати дослідження біомеханічних показників базових комбінацій ударів кікбоксерів, що входять до складу фокус-групи, виявили високі значення коефіцієнту варіації, що свідчить про неоднорідність груп, а, отже, індивідуальності кікбоксерів по відношенню до цих показників. Ці дані, в свою чергу, дозволяють стверджувати, що саме отримані показники відображають особливості індивідуальної манери ведення поєдинку спортсменами кікбоксерами. При цьому отримані показники не суперечать твердженням інших науковців, сфера досліджень яких, також, частково сфокусована на цій темі.

Результати проведеного дослідження можуть бути корисним в оцінці рівня технічної підготовки кікбоксерів та мають бути враховані в плануванні тренувального процесу.

Ключові слова: біомеханічні характеристики, рухи кікбоксерів, спортивна майстерність, індивідуальна манера, ведення поєдинку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до Зведеного плану НДР Національного університету фізичного виховання і спорту України на 2016-2020 рр. за темою 2.28 «Біомеханічні та психофізіологічні критерії техніко-тактичної підготовленості спортсменів високої кваліфікації», № держ. реєстрації 0118U002068.

Вступ. Фахівці, провідні дослідники, тренери та, безпосередньо, самі спортсмени єдиноборці єдині у твердженні, що у сучасному спорті значення технічної підготовки безперервно та стрімко зростає. Наразі, ситуація у професійному спорті великих досягнень складається таким чином, що провідні спортсмени світу мають відносно рівній рівень підготовки. Саме тому, не важко усвідомити, що наявність навіть незначної переваги в будь-якій з її базових складових може виявитися вирішальною для отримання найкращих результатів і перемоги [1, 2, 3].

У цьому контексті, насамперед технічна підготовка надає спортсменам найбільший прояв внутрішніх резервів. Провідні науковці обумовлюють це тим, що на їхню думку - практичне використання і наукове обґрунтування саме технічної підготовки спортсменів ще далеко від належного рівня [4, 5, 6]. Разом з тим, аналіз змагальної діяльності показав, що навіть висококваліфіковані кікбоксери допускають помилки в техніці виконання ударів руками і ногами. Цей факт свідчить про те, що науково-методичним розробкам у сфері технічній підготовці спортсменів приділяється недостатньо уваги.

Необхідно зауважити, що технічна підготовка не може бути ефективною без досвіду та знань тренерами біомеханічних особливостей змагальних вправ [2]. Адже, біомеханіка спорту є складовою та важливою частиною теорії і методики спортивного тренування [7, 8, 9].

Як зауважують у своїх дослідженнях фахівці серед усього різноманіття векторів досліджень у сучасній біомеханіці спорту провідним напрямом є вивченню техніки кікбоксерів [10]. Тому, зауважується, що найбільш важливим є науковий пошук способів виконання рухових дій та оптимізація навичок в умовах зростання рівня спортивної майстерності. Саме це є запорукою високого змагального результату спортсменів.

Варто також звернути увагу що, на сучасному етапі розвитку спортивної науки широко використовуються знання суміжних наукових напрямів: фізіології, психології та медицини [11, 12, 13, 14].

Ахметов Р. Ф. [15], аналізуючи сучасні біомеханічні технології, методи та підходи, що застосовуються у в практиці підготовки кваліфікованих спортсменів, доводить, що на сьогоднішній день є висока значимість їх використання в спорті вищих досягнень. Це обумовлюється підвищенням вимог до підготовки спортсменів, пов'язаних з постійним пошуком найбільш ефективних шляхів, здатних призвести до зростання результативності.

Важливість дослідження ударних дій в єдиноборствах, також, доводять у своїх дослідженнях ряд авторів [16]. Проведений детальний біомеханічний аналіз техніки рухів спортсменів дозволив визначити кінематичні характеристики ударної дії. Саме на підставі отриманих результатів вдалось наочно вказати на шляхи збільшення сили удару за допомогою показників швидкості та прискорення окремих ланок. Завдяки результатам цього дослідження для науковців стало можливим представити напрямки вдосконалювання технічної майстерності висококваліфікованих спортсменів.

Таким чином, не дивлячись на достатню кількість представлених досліджень в напрямку біомеханіки спорту, недостатньо дослідженими є особливості рухових дій кваліфікованих кікбоксерів

Мета роботи - дослідити особливості біомеханічних показників рухових дій у кваліфікованих кікбоксерів.

Матеріал та методи дослідження. Для дослідження була використана інноваційна комп'ютерна технологія, система тривимірного біомеханічного аналізу рухів – відеокомп'ютерний комплекс «Qualisys».

Дане обладнання дозоляє оцінювати техніку виконання рухів на основі створення тривимірної моделі рухомого людського тіла з проведенням біомеханічного та математичного аналізу основних параметрів рухів спортсменів та визначення оптимального виконання техніки. Методика дослідження відповідає операціям програмного забезпечення «Qualisys».

Дослідження було сфокусовано на отриманні наступних показників:

- тривалість ударів – від початку до закінчення (удар і повернення ланки, що наносить удар в вихідну позицію);
- середня швидкість – середнє значення швидкості за період від початку удару до контакту з ціллю;
- максимальна швидкість – максимальне значення миттєвої швидкості за період від початку удару до контакту з ціллю.

У дослідженнях взяли участь 31 спортсмен-кікбоксер, віком 12-15 років, які мають кваліфікацію 1 розряд та кандидатів у майстри спорту Федерації Кікбоксингу України ISKA. 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.

Результати дослідження. У процесі дослідження було проаналізовано базові комбінації ударів, серед яких: лівий прямий – правий «мідл кік»; правий прямий – лівий «мідл кік»; лівий прямий – правий прямий – лівий «мідл кік»; лівий прямий – правий боковий – лівий «мідл кік»; лівий прямий – праве коліно; правий прямий – ліве коліно; лівий прямий – правий боковий – ліве коліно; лівий боковий – правий – «лоу кік».

У результаті досліджень були отримані дані, що характеризують біомеханічні показники базових комбінацій ударів у спортсменів різної кваліфікації (**табл. 1**).

При аналізі даних, що наведені у **табл. 1**, необхідно зазначити, що середній показник найдовшої тривалості виконання комбінації зафіксований під час реалізації ударів «правий прямий – лівий «мідл кік»» (X=1,04 с), а найменший – для комбінації «правий прямий – ліве коліно» (X=0,54 с). При цьому виявляється зв'язок між тривалістю виконання елементів та проміжком часу між окремими складовими комбінації.

У кікбоксингу всі ударні дії мають характер обертання із зворотним рухом. Результати цих дій показують, що величина електричної активності м'язів в момент виконання ударних рухів поступально-обертального характеру завжди вище, ніж в ударі зворотно-обертального характеру.

Протягом досліджень було встановлена максимальна швидкість удару «правий лоу кік» (X=8,86 м/с), в той час, як мінімальний показник для цієї характеристики становить 4,21 м/с та належить лівому прямому ударові.

Отримано експериментальні дані щодо варіації біомеханічних показників базових комбінацій ударів кваліфікованих кікбоксерів, що входять до складу фокус-групи. Виявлено високі коефіцієнти варіації, що вказує на неоднорідність груп та індивідуальність за дослідженими показниками у кікбоксерів.

Таблиця 1 – Біомеханічні показники базових комбінацій ударів (з двох елементів) спортсменів кікбоксерів Федерації Кікбоксингу України ISKA (n=31, p<0,05)

Показники	Тривалість, с		Проміжок часу	Середня швидкість, м/с		Максимальна швидкість, м/с	
Удари	*Лівий прямий*	*Правий мідл кік*		*Лівий прямий*	*Правий мідл кік*	*Лівий прямий*	*Правий мідл кік*
X	0,55	0,97*	-0,22	2,16	4,22*	4,21	8,06*
S(X)	0,031	0,028	0,031	0,089	0,073	0,192	0,076
V	5,6	2,9	14,4	4,1	1,7	4,5	0,9
Удари	*Правий прямий*	*Лівий мідл кік*		*Правий прямий*	*Лівий мідл кік*	*Правий прямий*	*Лівий мідл кік*
X	0,50	1,04*	-0,23	2,54	3,92*	4,79	7,79*
S(X)	0,022	0,032	0,021	0,158	0,097	0,130	0,133
V	4,5	3,1	9,1	6,2	2,5	2,7	1,7
Удари	*Лівий прямий*	*Праве коліно*		*Лівий прямий*	*Праве коліно*	*Лівий прямий*	*Праве коліно*
X	0,55	0,66	-0,21	2,44	3,47	4,67	6,93
S(X)	0,034	0,034	0,037	0,265	0,260	0,267	0,213
V	6,2	5,2	17,7	10,9	7,5	5,7	3,1
Удари	*Правий прямий*	*Ліве коліно*		*Правий прямий*	*Ліве коліно*	*Правий прямий*	*Ліве коліно*
X	0,548	0,654	-0,214	2,564	3,590	4,798	7,051*
S(X)	0,028	0,037	0,039	0,264	0,267	0,266	0,257
V	17,2	5,6	18,2	10,3	7,4	5,5	3,6
Удари	*Лівий боковий*	*Правий лоу кік*		*Лівий боковий*	*Правий лоу кік*	*Лівий боковий*	*Правий лоу кік*
X	0,54	0,81	-0,22	2,16	4,22	4,38	8,86*
S(X)	0,034	0,045	0,018	0,083	0,105	0,193	0,085
V	6,4	5,5	8,3	3,9	2,5	4,4	1,0

Примітка: * - p <0,05.

У **таблиці 2** наведені більш складні комбінації ударів, що складаються із трьох елементів.

Порівняльний аналіз комбінацій рухів з двох ударів та трьох ударів, показує, що в останньому випадку фіксуються незначне скорочення тривалості проміжку між елементами технічної дії (0,19 с проти 0,21 с, відповідно). Також, варто зазначити, що у цій групі комбінацій першим елементом у всіх варіаціях виступає лівий прямий удар, тривалість якого та показники швидкості суттєво не змінюються від однієї комбінації до іншої та знаходиться в межах 0,54-0,56 м/с.

Обговорення отриманих результатів. В сучасному спорті вищих досягнень існує проблема формування технічних навиків спортсменів [7, 8]. Адже, біомеханічна структура виконання технічних дій в єдиноборствах досить складна і потребує підготовка ретельного аналізу змагальної діяльності спортсмена [2, 9].

Серед існуючих досліджень не достатньо вивчено саме аналіз біомеханічних показників рухових дій серед кваліфікованих кікбоксерів. Є лише поодинокі роботи, привчені дослідженню біомеханічних особливостей техніки кікбоксерів [2, 8, 17]. Тому, виявляється необхідність вивчення способів виконання рухових дій та оптимізація навичок в умовах тренувального процесу.

Підводячи висновок отриманих результатів, необхідно відзначити, що показники різноманітності технічних дій кікбоксерів відрізняються в сторону значної варіації, що дозволяє стверджувати про відмінність між спортсменами за показниками рухових дій, що відображає індивідуальні особливості введення бою. Разом з відсутністю достовірних міжгрупових відмінностей це дозволяє говорити про те, що саме в цих показниках фіксується індивідуальність кікбоксера, особливості його індивідуальної манери ведення бою.

Отримані нами дані не суперечать твердженням інших науковців, сфера досліджень яких, також, частково була сфокусована на цій темі.

Зокрема, Вагін А. Ю. та Пьянніков В. С. визначили біомеханічні характеристики і зіткнення при виконанні різних видів ударних дій ногами в

Таблиця 2 - Біомеханічні показники базових комбінацій ударів (з трьох елементів) спортсменів кікбоксерів Федерації Кікбоксингу України ISKA (n=31, p<0,05)

Показники	Тривалість, с					Середня швидкість, м/с			Максимальна швидкість, м/со		
Удари	*Лівий Прямий*	*Проміжок*	*Правий прямий*	*Проміжок*	*Лівий мідл кик*	*Лівий прямий*	*Правий прямий*	*Лівий мідл кик*	*Лівий прямий*	*Правий прямий*	*Лівий мідл кик*
X	0,56*	00,19	0,55	-0,21	1,16	2,29	20,32	3,65	4,36	40,88	8,04*
S(X)	0,029	0,023	0,031	0,025	0,151	0,201	0,245	0,445	0,243	0,422	0,327
V	5,1	11,9	,6	11,9	12,9	8,8	10,6	12,2	5,6	8,6	4,1
Удари	*Лівий Прямий*	*Проміжок*	*Правий боковий*	*Проміжок*	*Лівий мідл кик*	*Лівий прямий*	*Правий боковий*	*Лівий мідл кик*	*Лівий прямий*	*Правий боковий*	*Лівий мідл кик*
X	0,54	-0,21	0,57*	-0,20	1,04	2,17	1,94	3,91	4,19	4,84	8,00*
(X)	0,030	0,021	0,040	0,033	0,071	0,077	0,282	0,097	0,216	0,270	0,313
V	5,5	9,6	6,9	16,0	6,8	3,5	14,6	2,5	5,1	5,6	3,9
Удари	*Лівий прямий*	*Проміжок*	*Правий боковий*	*Проміжок*	*Ліве коліно*	*Лівий прямий*	*Правий боковий*	*Ліве коліно*	*Лівий прямий*	*Правий боковий*	*Ліве коліно*
X	0,56*	-0,19	0,55	-0,21	1,16	2,29	2,32	3,65	4,36	4,88*	8,04
S (X)	0,029	0,023	0,031	0,025	0,151	0,201	0,245	0,445	0,243	0,422	0,327
V	5,1	11,9	5,6	11,9	12,9	8,8	10,6	12,2	5,6	8,6	4,1

Примітка: * - p <0,05.

спортивних єдиноборствах. На підставі отриманих результатів дослідження авторами уточнено поняття удару «лоу-кік», який володіє «найбільшою величиною максимальної сили зіткнення, меншим часом зіткнення з ціллю і великим значенням швидкості стопи (в порівнянні з прямим ударом)» [18]. Відповідно до результатів наших досліджень удар «лоу-кік» також має максимальні показники значення середньої та максимальної швидкості – 4,22 м/с та 8,86 м/с, відповідно.

Цікавими також є дослідження Філімонова В. І. [19], сфокусовані на встановлені біомеханічні показники базових комбінацій ударів боксерів. Автором було виявлено, що силова характеристика прямого удару правою рукою на 39% залежить від поштовху ноги, що стоїть ззаду, на 37% від повороту тазу і плечового поясу і на 24% від розгинання руки, що б'є. Дослідження техніки цих спортсменів показали, що при бічному ударі ногою на поштовх ногою припадає близько 10%, на поворот плечового поясу і тазу - 40% і основний внесок в ударний рух вносить розгинання ноги в колінному суглобі - близько 50%.

Підсумовуючи результати досліджень, варто зауважити, що отримані дані можуть бути корисним в оцінці рівня технічної підготовки кікбоксерів. Окрім того, необхідно враховувати отримані показники в плануванні тренувального процесу.

Висновки

1. Вивчення існуючих досліджень дозволив констатувати, що моніторинг техніки виконання рухових вправ у кваліфікованих кікбоксерів може бути компонентом підготовки з метою підвищення ефективності тренувального процесу.
2. У реалізацію рухів типу ударної дії в кікбоксингу залучені як спільні з іншими видами рухів, так і специфічні механізми його побудови. Загальним для всіх рухів є механізм передачі кількості енергії від масивних ланок тіла до менш потужних і далі - до об'єкту на який спрямований удар.
3. Дані, що були отримані унаслідок проведення експерименту свідчать про те, що показники різноманітності технічних дій кікбоксерів відрізняються в сторону значної варіації. Це дозволяє враховувати дані показники для оцінки та корекції індивідуальної манери ведення бою кікбоксера.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати досліджень можуть бути корисним в оцінці рівня технічної підготовки кікбоксерів та враховані в плануванні тренувального процесу та підготовки спортсменів до змагальної діяльності.

Конфлікт інтересів - Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

References

1. Antonenko SA. Osnovy metodyky udoskonalennya pryyomiv rukopashnogo boyu v umovakh navchannya u zakladakh derzhavnoyi podatkovoyi sluzhby [Fundamentals of the method of improving the techniques of hand-to-hand combat in the conditions of training in the institutions of the State Tax Service]. *Slobozhanskyy naukovo-sportyvnyy visnyk. 2002; 5: 26-7.* [Ukrainian]

2. Oskolkov VA, Agafonov AI. Biomekhanicheskiy analiz tekhniki vypolneniya udarov nogami i rukami v kikboksinge [Biomechanical analysis of kick and kick kickboxing techniques]. *Uchenye zapiski universiteta im PF Lesgafta*. 2010; 5(63): 64-7. [Russian]
3. Ratov YP, Popov GY, Logynov AA, Shmonyn BV. *Byomekhanycheskye tekhnologyy podgotovky sportsmenov* [Biomechanical technologies for training athletes]. M: Fyzkultura y sport; 2007. 120 s. [Russian]
4. Eganov VA. *Metodika obucheniya zashchitnym tekhniko-takticheskim deystviyam v kikboksinge* [Methods of teaching protective technical and tactical actions in kickboxing]. Abstr. PhDr. (Ped.). Chelyabinsk; 2005. 22 s. [Russian]
5. Korobeynikov VG, Zhyrnov OV, Korobeynykova LG. Neyrodynamichni funktsiyi ta statokinetychna stiykist kvalifikovanykh kikbokseriv [Neurodynamic functions and statokinetic stability of skilled kickboxers]. *Visnyk Chernigivskogo natsionalnogo pedagogichnogo universytetu im TG Shevchenka*. 2018; 1(154): 90-4. [Ukrainian]
6. Platonov VN. *Sistema podgotovki sportsmenov v olimpiyskom sporte. Obshchaya teoriya i ee prakticheskie prilozheniya. Uchebnik trenera vysshey kvalifikatsii* [The system of training athletes in Olympic sports. General theory and its practical applications: a textbook of a highly qualified trainer]. M: Sovetskiy sport; 2005. 820 c. [Russian]
7. Podpalko SL, Novikov AA, Fomin RN, Seluyanov VN. Biomekhanizmy udarnykh tekhnicheskikh deystviy v tkhekvondo VTF [Biomechanisms of shock technical actions in WTF Taekwondo]. *Pedagogicheskie nauki. 2007; 2: 125–33.* [Russian]
8. Podrigalo LV, Volodchenko OA. Porivnyalnyy analiz biomekhanichnykh aspektiv kikboksu ta inshykh odnoborstv [Comparative analysis of the biomechanical aspects of kickboxing and other martial arts]. *Visnyk Chernigivskogo natsionalnogo pedagogichnogo universytetu imeni TG Shevchenka. 2016; 139(1): 145–9.* [Ukrainian]
9. Korobeynikov G, Korobeynikova L, Volskyy D, Go Sh. Funktsionalna asymetriya mozku i kognityvni strategiyi u sportyvnykh yedynoborstvakh [Functional brain asymmetry and cognitive strategies in martial arts]. *Teoriya i metodyka fizychnogo vykhovannya i sportu. 2018; 2: 73-7.* [Ukrainian]
10. Shalmanov A, Lanka Ya, Medvedev V. Metodologiya izucheniya i *otsenki tekhnicheskogo masterstva* [Methodology for the study and evaluation of technical skill]. *Nauka v olimpiyskom sporte*. 2013; 3: 65–72. [Russian]
11. Chernozub A, Danylchenko S, Imas Y, Kochina M, Ieremenko N, Korobeynikov G, et al. Peculiarities of Correcting Load Parameters in Power Training of Mixed Martial Arts Athletes. *Journal of Physical education and sport*. 2019; 19: 481-8.
12. Antomonov MYu. Algoritmizatsiya vybora adekvatnykh matematicheskikh metodov pri analize biologicheskikh dannykh [Algorithmization of the selection of adequate mathematical methods in the analysis of biological data]. *Kibernetika i vychislitelnaya tekhnika.* 2007; 153: 12-23. [Russian]
13. Khatsayuk OV. Metodika formuvannya navikiv silovogo zatrimannya pravoporushnikiv pratsivnikami MVS Ukrayini v sistemi profesiynoyi pidgotovki [Methods of formation of skills of force detention of offenders by employees of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine in the system of vocational training]. *Slobozhanskiy naukovo-sport visnik. 2006; 9: 152–4.* [Ukrainian]
14. Machado SM, Osorio RAL, Silva NS, Magini M. Biomechanical analysis of the muscular power of martial arts athletes. *Med Biol Eng Comput*. 2010; 48: 573–7.
15. Akhmetov RF, Kutek T. Biomekhanicheskie tekhnologii v sisteme podgotovki vysokokvalifitsirovannykh sportsmenov [Biomechanical technologies in the system of training highly qualified athletes]. *Nauka v olimpiyskom sporte*. 2013; 1: 70-5. [Russian]
16. Adashevskiy VM, Ermakov SS, Gritsyuk SA. Osnovnye kinematicheskie kharakteristiki udarnykh deystviy v taekvondo [The main kinematic characteristics of shock actions in taekwondo]. *Fizicheskoe vospitanie studentov*. 2010; 4: 3-5. [Russian]
17. Atilov AA, Glebov EI. *Kikboksing, lou-kik* [Kickboxing, low kick]. Rostov-na-Donu; 2002. 320 s. [Russian]
18. Vagin AYu, Pyannikov VS. Sravnitelnyy biomekhanicheskiy analiz razlichnykh vidov udarov nogami v edinoborstvakh [Comparative biomechanical analysis of various types of kicks in martial arts]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kultury*. 2012; 3: 69-70. [Russian]
19. Filimonov VI. *Spetsifika silovoy podgotovlennosti bokserov vysokoy kvalifikatsii v svyazi s osobennostyami ikh tekhniko-takticheskogo masterstva* [The specifics of strength training of highly qualified boxers in connection with the peculiarities of their technical and tactical skills]. Abstr. PhDr. (Ped.). M: GTsOLIFK; 1978. [Russian]

УДК 796.071.4

АНАЛИЗ БИОМЕХАНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ДЕЙСТВИЙ КВАЛИФИЦИРОВАННЫХ КИКБОКСЕРОВ

Коробейников Г. В., Вольский Д. С., Жирнов А. В., Чернозуб А. А.

Резюме. Апеллируя данным, приведенным в современной научно-методической литературе, можно утверждать, что мониторинг биомеханических показателей двигательных действий является неотъемлемой составляющей повышения эффективности тренировочного процесса спортсменов единоборцев. Биомеханические технологии, методы и подходы, применяемые в практике подготовки квалифицированных спортсменов на сегодняшний день имеют высокую значимость использования в спорте высших достижений. Кроме того, залогом высокого соревновательного результата спортсменов является тщательный

научный поиск и внедрение способов выполнения двигательных действий, и оптимизация навыков в условиях роста уровня спортивного мастерства.

В статье приведены материалы и результаты исследования биомеханических показателей, отражающих двигательные действия у квалифицированных кикбоксеров.

Установлено, что в реализацию движений типа ударного действия в кикбоксинге привлечены как общие с другими видами движений, так и специфические механизмы их построения. Общим для всех движений механизм передачи количества энергии от массивных звеньев тела к менее мощным и далее - к объекту, на который направлен удар.

Полученные результаты исследования биомеханических показателей базовых комбинаций ударов кикбоксеров, входящих в состав фокус-группы, обнаружили высокие значения коэффициента вариации, свидетельствует о неоднородности групп, а, следовательно, особенности кикбоксеров по отношению к этим показателям. Эти данные, в свою очередь, позволяют утверждать, что именно полученные показатели отражают особенности индивидуальной манеры ведения поединка спортсменами кикбоксерами. При этом полученные показатели не противоречат утверждениям других ученых, сфера исследований которых, также, частично сфокусирована на этой теме.

Результаты проведенного исследования могут быть полезным в оценке уровня технической подготовки кикбоксеров и должны быть учтены в планировании тренировочного процесса.

Ключевые слова: биомеханические характеристики, движения кикбоксеров, спортивное мастерство, индивидуальная манера, ведения поединка.

UDC 796.071.4

Analysis of Biomechanical Indicators of Motor Actions of Qualified Kickboxers

Korobeinikov G. V., Volskii D. S., Zhirnov A. V., Chernozub A. A.

Abstract. Appealing to data presented in the modern scientific-methodological literature, it can be argued that monitoring the biomechanical indicators of motor actions is an integral component of increasing the efficiency of the training process of combat sport athletes. There is high importance of using biomechanical technologies, methods and approaches in the practice of training today. In addition, the key to a highly competitive result of athletes is a thorough scientific search and implementation of ways to perform motor actions and optimization of skills in the context of increasing the level of sportsmanship.

Material and methods. The study involved 31 kickboxer athletes aged 12-15 having the 1st grade qualification and being candidates for the ISKA Kickboxing Master of Sports in Ukraine. Carrying out the research does not contradict the norms of the Ukrainian legislation and meets the requirements of the Law of Ukraine "On Scientific and Scientific and Technical Activities".

The article presents the materials and results of the study of biomechanical indicators reflecting motor actions in qualified kickboxers.

Results and discussion. The study established that in the implementation of movements of the type of shock action in kickboxing were involved both together with other types of movements and specific mechanisms of their construction. A common mechanism for all movements is the transfer of energy from massive parts of the body to less powerful ones and further to the object the blow is aimed at.

The obtained results of the study of biomechanical indicators of basic kickboxer kick combinations that are part of the focus group, found high values of the coefficient of variation, indicating the heterogeneity of the groups, and, consequently, the kickboxer features with respect to these indicators. These data, in turn, allow us to state that it is the obtained indicators that reflect the characteristics of the individual manner of conducting a duel by athletes. At the same time, the obtained indicators do not contradict the statements of other scientists whose research sphere is also partially focused on this topic.

Conclusion. The results of the study can be useful in assessing the level of technical training of kickboxers and should be taken into account in planning the training process.

Keywords: biomechanical characteristics, kickboxer movements, sportsmanship, individual style, conducting a fight.

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.

Стаття надійшла 27.01.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.03.492
УДК 796.82

Тропин Ю. Н. [1]***, Латышев Н. В.*** [2]***, Бойченко Н. В.*** [1]***,***
Кожанова О. С. [2]***, Мозолюк А. В.*** [3]

АНАЛИЗ ВЫСТУПЛЕНИЙ СБОРНОЙ КОМАНДЫ УКРАИНЫ ПО ГРЕКО-РИМСКОЙ БОРЬБЕ

[1]Харьковская государственная академия физической культуры, Украина
[2]Киевский университет имени Бориса Гринченко, Украина
[3]Хмельницкий национальный университет, Украина
nlatyshev.dn@gmail.com

Цель исследования – провести анализ выступлений сборной команды Украины по греко-римской борьбе на европейских и мировых соревнованиях с 1993 года по 2020 год.

Для достижения цели были использованы следующие методы исследования: анализ научно-методической литературы и источников Интернета, анализ официальных протоколов соревнований, методы математической статистики. Проанализированы выступления спортсменов национальной сборной Украины по греко-римской борьбе на чемпионатах Европы, чемпионатах мира и Олимпийских играх среди взрослых с 1993 года по 2020 год. Подсчитывалось количество заработанных медалей, а также количество золотых медалей и занятое место командой в медальном зачете. Для более детального анализа соревнования были объединены в четырёхлетние олимпийские циклы. Исходные данные результатов выступлений взяты с официального сайта международной федерации спортивной борьбы «United World Wrestling» (unitedworldwrestling.org).

В ходе проведенного анализа выступлений сборной команды Украины по греко-римской борьбе на соревнованиях европейского и мирового уровня с 1993 года было выявлено, что наиболее результативным является 1994, 1996 и 2015 года. Определено, что количество завоёванных медалей на чемпионатах Европы снижается и в текущий олимпийский цикл выиграно только 5 медалей. На чемпионатах мира наблюдается волнообразная тенденция, максимальное количество выигранных медалей (6 медалей) в 1993-1996 олимпийском цикле и в 2013-2016 олимпийском цикле – 5 медалей.

Команда Украины по греко-римской борьбе за последние несколько олимпийских циклов снизила количество представителей на Играх Олимпиад, что сказывается на ее результативности. На данный момент в сборной команде Украины есть две лицензии, завоёванные на чемпионате мира 2019 года. У команды борцов остаются все шансы пополнить количество лицензий на турнирах в течение первой половины 2020 года.

Ключевые слова: греко-римская борьба, соревновательная деятельность, высококвалифицированные спортсмены, анализ.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Исследование проводилось в соответствии с темой научно-исследовательской работы Харьковской государственной академии физической культуры «Психосенсорная регуляция двигательной деятельности спортсменов ситуативных видов спорта», № государственной регистрации 0116U008943.

Введение. В современном спорте конкуренция все более и более обостряется, возрастает политическая, социальная и экономическая значимость спортивных достижений, ведущее значение приобретают вопросы научного обоснования и совершенствования управления подготовкой спортсменов [1, 2, 3]. Успешное и эффективное управление спортивной подготовкой невозможно без обоснованного прогнозирования, которое адекватно современному научному знанию. Прогнозирование создает необходимые предпосылки для принятия грамотных управленческих решений в сфере спортивной деятельности спортсменов, тренеров, администрации и прочее. [3, 4, 5]. Главной целью подготовки спортсменов высокой квалификации является успешное выступление на Олимпийских играх [2, 5].

Системно-исторический анализ [6] подчеркивает важность анализа результатов выступлений спортсменов, который позволять оценить общие тенденции развития конкретного спорта в стране и динамику уровня сборной команды. Также стоит отметить, что спортивная борьба относится к тем видам спорта, в которых продолжается активный

поиск оптимальных правил соревнований [7, 8]. Это также требует анализа выступлений спортсменов за продолжительный период, с целью выявления тенденций достижений спортсменов в спортивной борьбе. Ретроспективный анализ выступлений спортсменов позволять отследить и выявить закономерности достижений и прогнозировать последующие выступления [9, 10]. Проводились различные исследования [11, 12, 13, 14], связанные с анализом результатов выступлений спортсменов в спортивной борьбе, которые показывают актуальность данного направления и необходимость проведения постоянного мониторинга и оценки текущего уровня сборных команд.

Анализ выступлений национальной сборной команды на официальных международных соревнованиях позволяет выявить тенденции и особенности развития греко-римской борьбы в Украине и дать прогноз результатов на предстоящие соревнования.

Цель исследования – провести анализ выступлений сборной команды Украины по греко-римской борьбе на европейских и мировых соревнованиях с 1993 года по 2020 год.

Материал и методы исследования. В исследовании использовались следующие методы: анализ научно-методической информации и источников Интернета; анализ официальных протоколов соревнований; методы математической статистики.

Проанализированы выступления спортсменов национальной сборной Украины по греко-римской борьбе на чемпионатах Европы, чемпионатах мира и Олимпийских играх среди взрослых с 1993 года по 2020 год. Подсчитывалось количество заработанных медалей, а также количество золотых медалей и занятое место командой в медальном зачете. Для более детального анализа и прогнозирования соревнования были объединены в четырёхлетние олимпийские циклы. Исходные данные результатов выступлений взяты с официального сайта международной федерации спортивной борьбы «United World Wrestling» (unitedworldwrestling.org).

Для статистической обработки данных и графического представления результатов использовалась программа MS Excel.

Результаты исследования. На основе анализ научно-методической литературы [3, 11, 16] и обобщение передового практического опыта было установлено, что проблема анализа и прогнозирования результатов выступлений в современном спорте является одной из самых актуальных.

Олимпийские игры являются наиболее значимыми и престижными соревнованиями, они проводятся один раз в четыре года. Вся четырехлетняя подготовка спортсменов высокого класса направлена на получение права участвовать в этих соревнованиях (получение лицензии) и завоевания медали на них [5, 7, 15].

Ежегодно проводится достаточно большое количество официальных международных соревнований, однако наиболее важными являются чемпионаты мира, чемпионаты континентов (для Украины – это чемпионат Европы). Результаты выступлений на этих соревнованиях являются основным итогом годичного цикла подготовки, а динамика результатов характеризует эффективность системы подготовки спортсмена [5, 16, 17].

В **таблице 1** представлено количество завоеванных медалей спортсменами национальной сборной Украины на чемпионатах Европы, чемпионатах мира и Олимпийских играх с 1993 года по 2020 год.

Анализ результатов показывает, что за годы независимости борцы завоевали: 60 медалей на чемпионатах Европы, из них 11 (18 %) золотых; 20 медалей на чемпионатах мира, из них 4 золотые (20 %); 5 медалей на Олимпийских играх, из них 1 золотая (20 %) (**рис. 1**).

Наиболее результативным является 1994 год, в котором было завоевано 4 медали на чемпионате Европы, из них 2 золотых (сборная Украины заняла первое командное место в медальном зачете) и 4 медали на чемпионате мира. В 2015 году сборная Украины была второй в медальном зачете на чемпионате мира (4 медали, из них 1 золотая), а на первых Европейских Играх 2015 года было завоевано 3 медали и команда заняла четвертое место. Стоит так же отметить 1996 год, в котором было выиграно 4 медали (1 золотая) на чемпионате Европы и 2 медали на Олимпийских играх (1 золотая).

При анализе соревновательной деятельности в греко-римской борьбе необходимо учитывать, что количество весовых категорий менялось за эти годы, что, в свою очередь, влияло на количество медалей, которые удалось бы выиграть. Так в 1997 году количество категорий сократилось с 10 до 8 весовых категорий, в 2002 году убрали еще одну категорию. В 2014 году изменились правила соревнований и было сокращено (до шести) количество весовых категорий, представленных на Олимпийских играх. На других турнирах под эгидой UWW (unitedworldwrestling.org) с 2014 года были добавлены две «промежуточные» весовые категории и еще две категории с 2018 года. В общей сложности на последнем чемпионатах Европы и мира было представлено 10 весовых категорий. Это следует учитывать при анализе данных и прогнозировании результатов [12, 18].

Таблица 1 – Количество завоеванных медалей спортсменами национальной сборной Украины на чемпионатах Европы, чемпионатах мира и Олимпийских играх

Год	Чемпионаты Европы			Чемпионаты мира			Олимпийские игры		
	Кол-во медалей 1–3 место	Кол-во золотых медалей	Место*	Кол-во медалей 1–3 место	Кол-во золотых медалей	Место*	Кол-во медалей 1–3 место	Кол-во золотых медалей	Место*
1993	3	0	7	0	0	18			
1994	4	2	1	4	0	6			
1995	4	1	2	2	1	3			
1996	4	1	3	-	-	-	2	1	4
1997	1	0	12	0	0	20			
1998	2	0	5	1	0	13			
1999	0	0	13	0	0	20			
2000	1	0	7	-	-	-	1	0	8
2001	1	0	11	2	0	11			
2002	1	0	9	0	0	14			
2003	4	0	7	1	0	10			
2004	3	1	3	-	-	-	0	0	17
2005	1	0	12	0	0	17			
2006	3	0	6	1	1	4			
2007	3	0	6	0	0	0			
2008	1	1	6	-	-	-	1	0	18
2009	2	0	8	0	0	17			
2010	3	0	5	1	0	10			
2011	2	1	3	0	0	0			
2012	3	0	13	-	-	-	0	0	0
2013	1	0	9	0	0	0			
2014	2	1	6	1	0	14			
2015	3	0	4	4	1	2			
2016	3	1	3	-	-	-	1	0	7
2017	0	0	12	0	0	18			
2018	0	0	0	2	0	7			
2019	2	1	3	1	1	7			
2020	3	1	4	-	-	-			

Примечание: * – занятое место команды в медальном зачете, учитывается с 1 по 6 занятое место спортсменом.

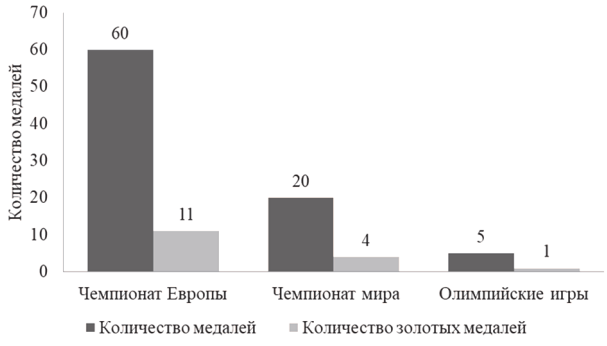

Рис. 1. Количество завоёванных медалей борцами Украины греко-римского стиля

С целью прогнозирования результатов выступления на Олимпийских играх рассмотрим результаты за каждый олимпийский цикл, поскольку подготовка спортсменов высокой квалификации строится таким образом, чтобы достигнуть пика на главных соревнованиях четырехлетия [5, 19]. На **рис. 2** представлено общее количество завоёванных медалей в каждом олимпийском цикле. Стоит отметить, что текущий олимпийский цикл (2017-2020) еще не закончился, однако все рассматриваемые соревнования кроме Олимпийских Игр уже завершились (кроме чемпионата мира, который будет проводиться только среди спортсменов «неолимпийских» весовых категорий). Это позволять проводить анализ текущего цикла и делать прогноз на Олимпийские Игры 2020.

Анализируя данные по каждому олимпийскому циклу, определяем: количество завоёванных

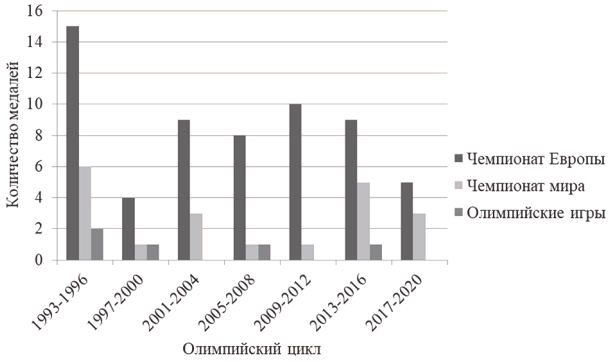

Рис. 2. Количество завоёванных медалей спортсменами Украины по греко-римской борьбе в каждом олимпийском цикле

медалей на чемпионатах Европы снижается и в текущий олимпийский цикл выиграно только 5 медалей.

Рассматривая чемпионаты мира, наблюдается волнообразная тенденция, максимальное количество выигранных медалей (6 медалей) в 1993-1996 олимпийском цикле и в 2013-2016 олимпийском цикле – 5 медалей. Нынешний олимпийском цикл (2017-2020) не самый худший по количеству завоеванных медалей (3 медали).

Борцы греко-римского стиля, представляющие независимую Украину, всегда претендовали на медали в Олимпийских играх. И во всех олимпийских циклах, кроме двух (2001-2004 и 2008-2012), ими были завоёваны медали. На Олимпийских играх 2004 года Украину представляли шесть спортсменов, лучшим результатом было – 4 место. На Олимпийских играх 2012 года боролись четыре спортсмена, лучший результат – 8 место.

Обсуждение результатов исследования. Проведенные исследования для борцов греко-римского стиля [12, 20] показывают, что анализ результатов выступлений дает возможность сделать прогноз на предстоящие соревнования и выявить общие тенденции выступления сборной команды. Также такие исследования [18] показывают на каком уровне развития находится спортивная подготовка борцов в государстве в целом.

Делая прогноз на выступления на Олимпийских Играх в 2020, стоит отметить, что на данный момент в сборной команде Украины есть две лицензии, завоёванные на чемпионате мира 2019 года. У команды борцов остаются все шансы пополнить количество лицензий на турнирах в течение первой половины 2020 года. Стабильность выступления лидеров команды позволять позитивно оценивать способность сборной команды Украины принести медали на предстоящих соревнованиях.

Выводы. Проведенный анализ выступлений сборной команды Украины по греко-римской борьбе на соревнованиях европейского и мирового уровня с 1993 года показал, что наиболее результативным является 1994, 1996 и 2015 годы.

Количество завоёванных медалей на чемпионатах Европы снижается и в текущий олимпийский цикл выиграно только 5 медалей. На чемпионатах мира наблюдается волнообразная тенденция, максимальное количество выигранных медалей (6 медалей) в 1993-1996 олимпийском цикле и в 2013-2016 олимпийском цикле – 5 медалей.

Команда Украины по греко-римской борьбе за последние несколько олимпийских циклов снизила количество представителей на Играх Олимпиад, что сказывается на ее результативности. На данный момент в сборной команде Украины есть две лицензии, завоёванные на чемпионате мира 2019 года. У команды борцов остаются все шансы пополнить количество лицензий на турнирах в течение первой половины 2020 года.

Перспективы дальнейших исследований будут направлены на проведение сравнительного анализа выступлений национальных сборных команд в различных видах спортивной борьбы.

References

1. Zatsiorskiy VM. *Fizicheskiye kachestva sportsmena: osnovy teorii i metody vospitaniya* [Physical qualities of an athlete: the basics of theory and methods of education]. M: Sovetskiy sport; 2013. 200 p. [Russian]
2. Novikov AA. *Osnovy sportivnogo masterstva* [The basics of sportsmanship]. M: VNIIFK; 2012. 201 p. [Russian]
3. Shinkaruk OA. *Teoríya í metodika pídgotovki sportsmenív: upravlínnya, kontrol', vídbír, modelyuvannya ta prognozuvannya v olímpíys'komu sportí* [Theory and methodology of training athletes: management, control, selection, modeling and forecasting in Olympic sports]. Navchal'niy posíbnik. Kyiv; 2013. 136 p. [Ukrainian]
4. Latishev MV, Kvasnitsya OM, Spesivikh OO, Kvasnitsya IM. Prognozuvannya: metodi, kriterii ta sportivniy rezultat [Prediction: methods, criteria and sports results]. *Sportivniy vísnik Pridníprov'ya*. 2019; 1: 39-47. [Ukrainian]
5. Platonov VN. *Sistema podgotovki sportsmenov v olimpiyskom sporte. Obshchaya teoriya i yeyo prakticheskiye prilozheniya: uchebnik dlya trenerov* [The system of training athletes in Olympic sports. General theory and its practical applications: a textbook for trainers]. V 2 kn. K: Olimpiyskaya literatura; 2015. 680 p. [Russian]
6. Tarakanov BI, Apoyko RN. Sistemno-istoricheskiy analiz i tendentsii razvitiya vol'noy bor'by v programmakh Olimpiyskikh Igr [System-historical analysis and development trends of freestyle wrestling in the programs of the Olympic Games]. *Uchenyye zapiski universiteta im PF Lesgafta*. 2013; 4(98): 160-5. [Russian]

7. Abulkhanov AN, Borisov IP. Effektivnost' tekhniko-takticheskikh deystviy vysokokvalifitsirovannykh bortsov greko-rimskogo stilya v slozhnykh situatsiyakh protivoborstva po pravilam sorevnovaniy 2018 goda [The effectiveness of the technical and tactical actions of highly qualified Greco-Roman style wrestlers in difficult situations of confrontation according to the rules of competitions 2018]. *Uchenyye zapiski universiteta im PF Lesgafta*. 2018; 7(161): 9-13. [Russian]
8. Tropin Y, Korobeynikov G, Korobeynikova L, Shackih V. The impact of rule changes on the competitive activity indices in Greco-Roman wrestling. *Science in Olympic Sport*. 2018; 4: 58-64.
9. Barreiros A, Fonseca AM. A retrospective analysis of Portuguese elite athletes' involvement in international competitions. *International Journal of Sports Science & Coaching*. 2012; 7(3): 593-600.
10. Biac M, Hrvoje K, Sprem D. Beginning age, wrestling experience and wrestling peak performance-trends in period 2002-2012. *Kinesiology*. 2014; 46(S-1): 94-100.
11. Ivanyuzhenkov BV, Nelyubin VV. Individualnoye taktiko-tekhnicheskoye masterstvo vysokokvalifitsirovannykh bortsov [Individual tactical and technical skill of highly qualified wrestlers]. *Vestnik Baltiyskoy pedagogicheskoy akademii*. 2005; 62; 96-106. [Russian]
12. Korobeynikov GV, Radchenko YuA. Suchasna zmagalna díyalníst' u greko-rimskiy borotbi (na osnoví vistupu zbírnoi komandi Ukraini na chempionati Evropy 2008) [Modern competitive activity in Greco-Roman wrestling (based on the performance of the national team of Ukraine at the European Championship 2008)]. *Teoríya í metodika fízichnogo vikhovannya í sportu*. 2009; 2: 56-8. [Ukrainian]
13. Boyko VF, Malinsky II, Andriitsev VA, Yaremenko VV. Competitive activity of highly skilled freestyle wrestlers at the present stage. *Physical education of students*. 2014; 4 13-9.
14. Radchenko YuA, Korobeinikov GV, Korobeinikova LG, Shatskikh VV, Vorontsov AV. Comparative analysis of the competitive activity of the Ukrainian greco-roman style wrestlers. *Health, sport, rehabilitation.* 2018; 4(1): 91-5.
15. Abdullaev AK, Rebar IV. *Teoríya í metodika vikladannya vilnoíi borotby* [Theory and practice of teaching free-style wrestling]. Melítopol': Odnorog: 2018. 299 p. [Russian]
16. Vaeyens R, Lenoir M, Williams A, Philippaerts R. Talent Identification and Development Programmes in Sport: Current Models and Future Directions. *Sports Medicine.* 2008; 38(9): 703-14.
17. Bruce L, Farrow D, Raynor A. Performance mile-stones in the development of expertise: Are they critical? *Journal of Applied Sport Psychology.* 2013; 25: 281-97.
18. Podlivayev BA. Volnaya borba na XXVII olimpiyskikh igrakh v Afinakh [Freestyle wrestling at the XXVII Olympic Games in Athens]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury i sporta*. 2005; 3: 28-30. [Russian]
19. Bompa TO. *Periodization training: Theory and methodology* (4th ed.). Champaign, IL: Human Kinetics; 2009. 230 p.
20. Karninčić H, Baić M, Sprem D. Optimal Age to Begin with Greco-Roman Wrestling and Reach Peak Performance Trends in Cases of World-Class Medal Winners of Various Weight Groups. *Paper presented at the Conference Applicable Research in Wrestling. Novi Sad, Srbija; 2017*. 2017: 134-9.

УДК 796.82

АНАЛІЗ ВИСТУПІВ СПОРТСМЕНІВ ЗБІРНОЇ КОМАНДИ УКРАЇНИ З ГРЕКО-РИМСЬКОЇ БОРОТЬБИ

Тропін Ю. М., Латишев М. В., Бойченко Н. В., Кожанова О. С., Мозолюк О. В.

Резюме. Мета дослідження – провести аналіз виступів збірної команди України з греко-римської боротьби на європейських і світових змаганнях з 1993 року по 2020 рік.

Для досягнення мети були використані наступні методи дослідження: аналіз науково-методичної літератури та джерел Інтернету, аналіз офіційних протоколів змагань, методи математичної статистики. Проаналізовано виступи спортсменів національної збірної України з греко-римської боротьби на чемпіонатах Європи, чемпіонатах світу та Олімпійських іграх серед дорослих з 1993 року по 2020 рік. Підраховувалася кількість зароблених медалей, а також кількість золотих медалей і зайняте місце командою в медальному заліку. Для більш детального аналізу, змагання були об'єднані в чотирирічні олімпійські цикли. Вихідні дані результатів виступів взяті з офіційного сайту міжнародної федерації спортивної боротьби «United World Wrestling» (unitedworldwrestling.org).

У ході проведеного аналізу виступів збірної команди України з греко-римської боротьби на змаганнях європейського та світового рівня з 1993 року було виявлено, що найбільш результативним є 1994, 1996 і 2015 року. Визначено, що кількість завойованих медалей на чемпіонатах Європи знижується і в поточний олімпійський цикл виграно тільки 5 медалей. На чемпіонатах світу, спостерігається хвилеподібна тенденція, максимальна кількість виграних медалей (6 медалей) в 1993-1996 олімпійському циклі і в 2013-2016 олімпійському циклі – 5 медалей.

Команда України з греко-римської боротьби за останні кілька олімпійських циклів знизила кількість представників на Іграх Олімпіад, що позначається на її результативності. На даний момент в збірній

команді України є дві ліцензії, завойовані на чемпіонаті світу 2019 року. У команди борців залишаються всі шанси поповнити кількість ліцензій на турнірах протягом першої половини 2020 року.

Ключові слова: греко-римська боротьба, змагальна діяльність, висококваліфіковані спортсмени, аналіз.

UDC 796.82

Performances Analysis of Athletes of Greco-Roman Wrestling Ukrainian Team

Tropin Y., Latyshev M., Boychenko N., Kozhanova O., Mozoliuk O.

Abstract. *The purpose of the study* was to analyze performances of the Ukrainian Greco-Roman wrestling national team at European and world competitions from 1993 to 2020.

Material and methods. To achieve the goal of the study, we carried out an analysis of scientific and methodological information and sources of the Internet, an analysis of official competition protocols with the help of mathematical statistics method. The performances of the athletes of the Ukrainian national team of Greco-Roman wrestling at the European Championships, World Championships and the Olympic Games among adults from 1993 to 2020 were analyzed. We calculated the number of medals earned, as well as the number of gold medals and the team's place in the medal standings. For a more detailed analysis, the competitions were combined into four-year Olympic cycles. The initial performance data was taken from the official website of the international wrestling federation “United World Wrestling” (unitedworldwrestling.org).

Results and discussion. In the course of analysis of performances of the national team of Ukraine in Greco-Roman wrestling at competitions of European and world level since 1993, we found out that the most effective years were 1994, 1996 and 2015.

It was alsobdetermined that the number of medals won at the European Championships reduced and only 5 medals have been won in the current Olympic cycle. At the world championships, there is a wave-like trend, the maximum number of medals won was 6 medals in the 1993-1996 Olympic cycle and 5 medals in the 2013-2016 Olympic cycle.

Conclusion. Greco-Roman style wrestlers representing independent Ukraine have always claimed medals in the Olympics. In all Olympic cycles, except for two (2001-2004 and 2008-2012), they won medals. The best result of Ukrainian athletes was the 4th place at the 2004 Olympic Games. At the 2012 Olympics, four athletes took part at the competition, but the best result was the 8th place. At the moment, the national team of Ukraine has won two licenses at the 2019 World Cup. The wrestling team has every chance to replenish the number of licenses in tournaments during the first half of 2020.

Prospects for further research will be directed to a comparative analysis of the performances of national teams in various types of sports.

Keywords: Greco-Roman wrestling, competitive activity, high qualified athletes, analysis.

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.

Стаття надійшла 07.02.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування